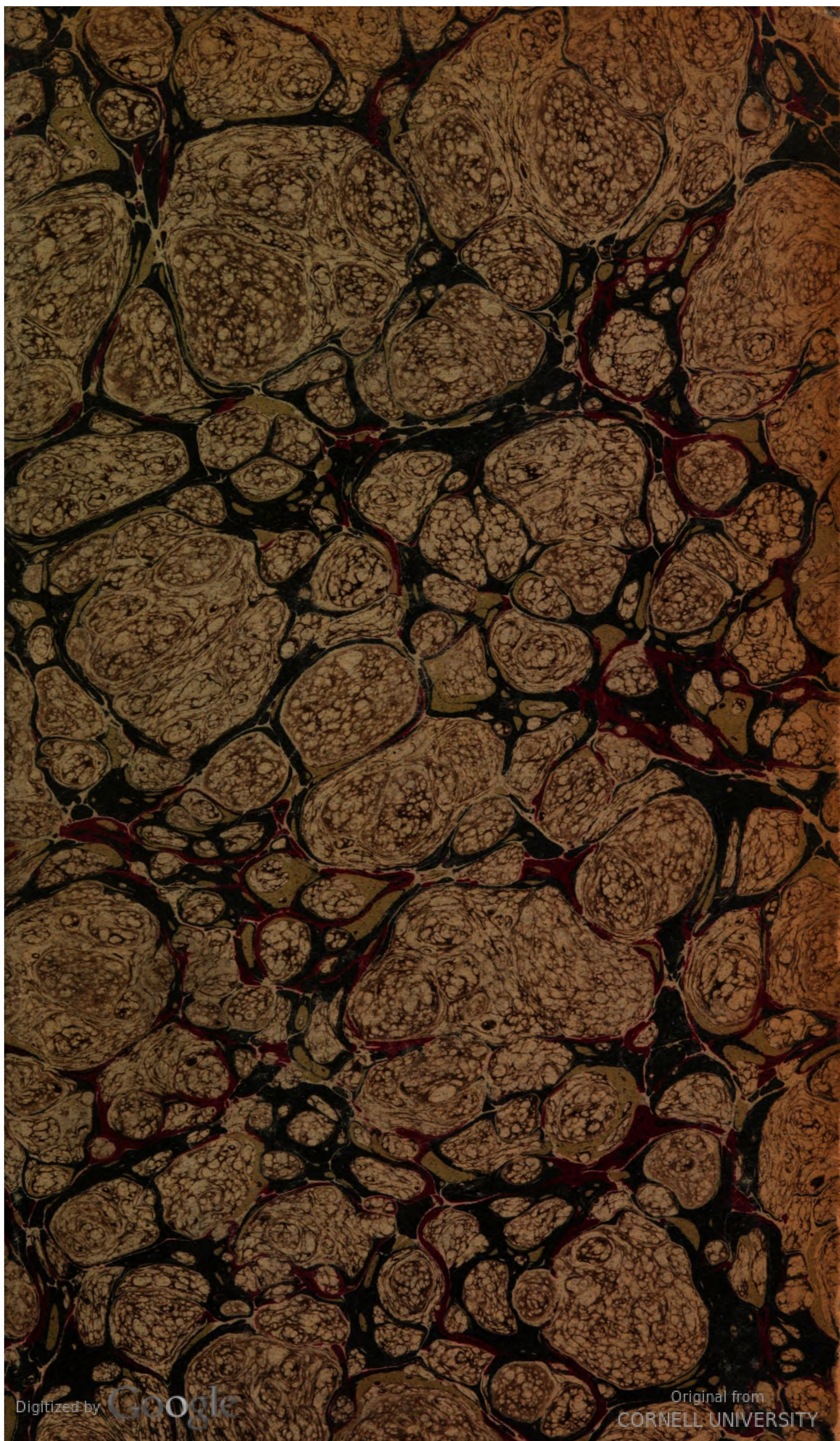
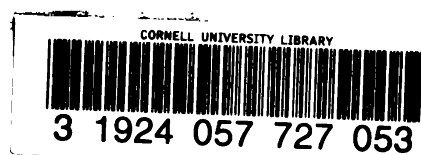



ANNEX
LIBRARY
B
012060


CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 727 053

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROFESSOR C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROFESSOR F. H. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. E. KLEBS IN LAUSANNE, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

DREIUNDSIEBZIGSTER BAND.

MIT 2 FIGUREN UND 72 KURVEN.



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913.

Erstes Heft.

Ausgegeben 24. Juli 1913.

Zweites Heft.

Ausgegeben 14. August 1913.

Drittes Heft.

Ausgegeben 5. September 1913.

Viertes Heft.

Ausgegeben 26. September 1913.

Fünftes und Sechstes Heft.

Ausgegeben 9. Oktober 1913.



I.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.

Anaphylaxiestudien.

4. Mitteilung.

Die anaphylaktische und anaphylaktoide Vergiftung beim Meerschweinchen.

Von

M. Loewit.

(Mit 16 Kurven im Text.)

Mit der Erweiterung der anaphylaktischen Studien wurden zahlreiche Substanzen bekannt, die speziell beim Meerschweinchen anaphylaktische oder anaphylaxieähnliche Vergiftungserscheinungen auslösen, und welche daher in eine gewisse Beziehung mit der Entstehung der Anaphylaxie gebracht wurden. Außer der bereits seit einiger Zeit bekannten Peptonwirkung (Biedl und Kraus)[1]) und der β-Imidoazolyläthylaminvergiftung (Dale)[2]) gehören hierher noch zahlreiche andere Substanzen, von welchen hier nur einige Vertreter hervorgehoben werden sollen.

Vor allem sei hier auf das künstlich hergestellte Eiweißderivat, Methylguanidin, hingewiesen, das nach Heyde[3]) anaphylatoxische Erscheinungen auszulösen imstande sein soll; ferner die primären Proteosen (Hetero-, Proto- und Synalbumose), die nach E. Zuntz[4])

1) Biedl und Kraus, im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi, I. Ergänzungsband, Jena 1911, S. 255.

2) Dale, Journ. of physiol. Bd. 34, 1906, 163; Bd. 41, 1910, 318; Bd. 43, 1912, 182.

3) Heyde, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25, 1911, 441; Bd. 26, 1912, 401.

4) E. Zuntz, Arch. internat. de Physiol. Bd. 11, 1911, 73; Bull. de l'Acad. roy. de Belg. 1911, 27 mai; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 16, 1913, 580.

in analoger Weise wie die genuinen Eiweißkörper an der Schockauslösung beteiligt sein können. Auch andere toxische Eiweißspaltprodukte (Globin, Histon, Protamin nach Schittenhelm und Weichardt)[1]) rufen schockartige Vergiftungserscheinungen hervor. Über diese Körper stehen mir zunächst jedoch eigene Erfahrungen nicht zu Gebote.

Außer diesen und anderen Abbauprodukten der Eiweißkörper sind noch zahlreiche andere Stoffe, die nicht Abbauprodukte von Eiweißkörpern sind, mit schockartigen (anaphylaxieähnlichen) Wirkungen beschrieben worden. Hierher gehören, wie Doerr und Ruß[2]), sowie Doerr und Moldovan[3]) anführen, Essigsäure, Saponin, Cyankalium, Hirudin, Kieselsäurehydrosol, kolloidales Eisenhydroxyd, Nukleinsäure, Schlangengifte usw., welche, vorausgesetzt daß man sie direkt in die Blutbahn bringt, »beim Meerschweinchen, Hunde oder Kaninchen Wirkungen hervorrufen, die den Erscheinungen der Eiweißanaphylaxie partiell oder vollständig ähnlich sind«. Auch ölsaures Natron, Ölsäure, Morphin, Codein, Strophantin können hier angeführt werden (Friedberger und Moreschi[4])). Dazu kommen nach Szymanowski[5]) noch Salze von Schwermetallen (Kupfersulfat, Kupfernitrat, Zinksulfat, Bleiazetat), namentlich aber eiweißfällende Substanzen (Sublimat, Tannin, Phosphormolybdänsäure), welche einzelne Symptome der Eiweißanaphylaxie (Krämpfe, Temperatursturz, Lungenblähung, ungerinnbares Blut) auszulösen vermögen.

Erwägt man weiterhin noch, daß auch die Wirkungen toxischer Normalsera mit den Erscheinungen des anaphylaktischen Schockes nicht nur äußerlich ähnlich, sondern ihrem Wesen nach als identisch angesprochen wurden (Doerr und Moldovan[6])), daß ferner aus präzipitierendem Serum + Antigen nach Friedberger[7]) ein Gift in vitro abgespalten werden kann, das direkt als »Anaphylatoxin« angesprochen und mit dem beim anaphylaktischen Schock in vivo gebildeten Gifte identifiziert wurde, und daß auch aus den verschiedensten pathogenen und saprophytischen Mikroorganismen durch aktives Meerschweinchenserum eine Giftsubstanz abgespalten werden

---

1) Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 14, 1902, 609; Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20.

2) Doerr und Ruß, Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. Bd. 63, 1912, 243.

3) Doerr und Moldovan, Biochem. Zeitschr. Bd. 41, 1912, 27.

4) Friedberger und Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16, 741.

5) Szymanowski, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 16, 1912, 1.

6) Doerr und Moldovan, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 7, 1910, 223.

7) Friedberger, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 4, 1910, 636; Bd. 7, 1910, 748.

kann, die geradezu als »Anaphylatoxin aus Bakterien« angesprochen und mit dem bei der Eiweißanaphylaxie wirksamen Gifte identifiziert wurde (Friedberger und seine Schüler[1])), wozu neuestens auch noch ein »Agaranaphylatoxin« hinzukommt (Bordet[2]), Nathan[3])), nebst einem bereits seit einiger Zeit bekannten »Kaolinanaphylatoxin« so ergibt sich eine solche Fülle verschiedenartigster Substanzen mit anaphylaktischen und anaphylaxieähnlichen Vergiftungserscheinungen, daß es wohl angezeigt sein dürfte, eine genauere Sichtung unter diesen Substanzen vorzunehmen. In der Literatur liegen bereits mehrfache Versuche einer derartigen Sichtung vor (Doerr und Ruß[4]), Biedl und Kraus[5]), Sukennikowa[6]) u. a. m.). Die folgende Untersuchung stellt einen weiteren Beitrag nach dieser Richtung dar, wobei einzelne der oben genannten Stoffe, ferner auch das »Anaphylatoxin aus Bakterien« (Typhus und Prodigiosus), sowie die Giftwirkung einiger Normal- und Antisera geprüft wurden.

Typus der anaphylaktischen Vergiftung.

Als Vergleichsobjekt dienten ausschließlich die Erscheinungen des akuten, aktiven, tödlichen anaphylaktischen Serum- oder Eiweißschockes bei dem hierzu geeignetsten Versuchstiere, dem Meerschweinchen, unter Zugrundelegung, aber nicht unter ausschließlicher Verwertung der durch die vorausgegangenen graphischen Untersuchungen[7]) gewonnenen Erfahrungen. Die Einbeziehung des passiven anaphylaktischen Schockes bei dem gleichen Tiere soll in einer späteren Mitteilung erfolgen.

Damit ist ein Vergleichsobjekt für die Beurteilung von in anderer Weise entstehenden Vergiftungen gegeben, die in nähere Beziehung zur anaphylaktischen Vergiftung gebracht werden; eine Abtrennung von Vergiftungen mit andersartigen, wenn auch ähnlichen Erscheinungen als sie der typischen anaphylaktischen Vergiftung zukommen, erscheint dadurch ermöglicht. Von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehend hat bereits Auer[8]) eine Trennung anaphylaktischer und anaphylaktoider Vergiftungserscheinungen vorgeschlagen.

---

1) Friedberger, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 9, 1911, 369, 12—15. Mitteilung; ebendas. Bd. 10, 1911, 453.
2) Bordet, Soc. Biol. Bd. 74, 1913, Nr. 5.
3) Nathan, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 17, 1913, 478.
4) Doerr und Ruß, a. a. O.
5) Biedl und Kraus, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 15, 1912, 447.
6) Sukennikowa, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 17, 1913, 304.
7) Loewit, dieses Archiv Bd. 65, 1911, 337; Bd. 68, 1912, 83.
8) Auer, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 33.

Die Aufstellung sogenannter »Grunderscheinungen des anaphylaktischen Schockes« nach Modrakowski[1]) wäre gewiß ein sehr wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel, wenn die Festlegung solcher Kardinalsymptome unter allen Verhältnissen sicher möglich wäre, und wenn diese, oder auch nur einzelne »Kardinalsymptome« mit Zuverlässigkeit fur die Erkennung der anaphylaktischen Vergiftung verwendet werden könnten, was aber von Modrakowski selbst nicht angegeben wird. So ist, um nur eines anzuführen, die gerade bei Meerschweinchen im akuten anaphylaktischen Schock so typisch auftretende Verzögerung eventuell Aufhebung der Blutgerinnung gewiß keine Grunderscheinung des anaphylaktischen Schockes. Denn abgesehen davon, daß sie bei anderen Tieren fehlen kann, so fehlt sie auch im akuten Schock des Meerschweinchens, wenn man sofort beim Eintritt des Atemstillstandes in den sich rasch entwickelnden Fällen[2]) das Blut aus der Carotis prüft, während sie an dem gleichen Tiere, wenn der Atemstillstand bereits einige Zeit bestanden hat und der Blutdruck bereits tief abgesunken ist, tatsächlich regelmäßig nachgewiesen werken kann. Der akute Schock tritt also auch beim Meerschweinchen bei noch gerinnbarem Blute ein, die Aufhebung, eventuell Verzögerung der Gerinnung ist also keine Grunderscheinung, sondern eine für den Eintritt des Schockes wahrscheinlich minder wesentliche Folgeerscheinung desselben. Bei den in Gemeinschaft mit G. Bayer[3]) durchgeführten Versuchen konnte diese Erfahrung des öfteren gemacht werden, wenn das zur Komplementbestimmung entzogene Blut in vitro nicht hirudinisiert worden war. Auch de Waele[4]) kommt neuerdings zu dem Ergebnis, daß die Aufhebung oder Verzögerung der Blutgerinnung nicht zu den Erscheinungen des »Status anaphylacticus« gehört.

Ähnliche Bedenken lassen sich auch gegen verschiedene andere Grunderscheinungen des anaphylaktischen Schockes geltend machen, was aber hier im einzelnen nicht ausgeführt werden soll. Dagegen können für den akut tödlichen, aktiven, anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens doch gewisse Erscheinungen als typisch angesprochen werden, die sich auch bei anderen akut tödlichen Vergiftungen bei diesem Tiere wiederholen müssen, falls diese letzteren der anaphylaktischen Vergiftung zugezählt werden sollen, wobei quantitative Differenzen der Giftwirkung als Ursache abweichender Vergiftungserscheinungen immer zu berücksichtigen sind.

Zu diesen typischen Symptomen des akut tödlichen, aktiven anaphylaktischen Eiweiß- und Serumschockes beim Meerschweinchen gehören:

1. Bei Beachtung des Blutdruckes und der Herztätigkeit muß in meist unmittelbarem Anschluß an die intravenöse oder intraarte-

---

1) Modrakowski, dieses Archiv Bd. 69, 1912, 67.

2) Nach Art der Figur 1, 2, 3 in Loewit, dieses Archiv Bd. 68, 1912, S. 85, 86, 87.

3) Loewit und Bayer, ebenda Bd. 69, 1912, 315.

4) de Waele, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 17, 1913, 314; vgl. auch Salus, Med. Klinik 1912, Nr. 33, S. 1355.

rielle Reinjektion in der Regel eine Blutdrucksteigerung eintreten, welche nicht von der injizierten Flüssigkeitsmenge und auch nicht von etwaigen Muskelbewegungen des Tieres abhängig ist, und an welche sich ein sehr allmähliches Absinken des Blutdruckes, oft bei deutlich verlangsamter oder arhythmischer, manchmal aussetzender Tätigkeit des Herzens anschließt; meistens kontrahiert sich das Herz nach Ablauf dieser arhythmischen Phase bis zur Sistierung seiner Funktion ganz regelmäßig, wenn auch schwach und überdauert die schon bald nach der Reinjektion gehemmten Atembewegungen durch mehrere (10—15) Minuten (vgl. Punkt 7).

2. Die Trachealatmung sistiert gleich zu Beginn des akuten, aktiven anaphylaktischen Schockes meist plötzlich, oder es erfolgt ein mehr allmähliches Abflauen der Atmungen bis zum definitiven Atemstillstand, dessen Eintritt nie länger als einige Minuten nach der Reinjektion auf sich warten läßt. Die Trachealatmung hat dann infolge des von Biedl und Kraus[1]) richtig erkannten Bronchialmuskelkrampfes vollständig aufgehört, während krampfhafte Atembewegungen der Bauch- und Brustmuskeln, die aber keine Luft mehr fördern, eventuell allgemeine Körperkrämpfe, noch einige Zeit verzeichnet werden[2]). Die Lungen sind nach Sistierung der Spontanatmung nur nach Überwindung eines großen Widerstandes künstlich atembar, bei Anwendung des großen Heringschen Respirationsapparates gelingt die künstliche Atmung in der Regel erst bei Hubhöhe 8—12 (vgl. Punkt 4). Doch kommen namentlich bei etwas langsamer ablaufendem Schock auch Fälle vor, wo die künstliche Atmung bereits bei Hubhöhe 5—8 gelingen kann.

3. Die Lungen zeigen im akuten, aktiven, tödlichen anaphylaktischen Schock stets hochgradige Volumzunahme und fühlen sich wie geblähte Luftpolster an; der Blutgehalt derselben und die davon abhängigen Erscheinungen (Färbung, Transsudation, Ödeme, Blutungen) sind je nach dem verwendeten Antigen verschieden. So zeigen mit Hühnereiweiß und Pferdeserum vorbehandelte und reinjizierte Meerschweinchen bei der verwendeten Methode[3]) stets blaßrötliche, stark ballonierte Lungen, die am Schnitte reichlich luft- und bluthaltig sind, aber keine ödematöse Durchtränkung und keine Blutungen erkennen lassen. Mikroskopisch zeigen sie überall das Bild des reinen vesikulären Emphy-

---

1) a. a. O.

2) Wegen der für Blutdruck und Atmung charakteristischen Bilder sei auf die Figuren 1, 2, 3, 11 in der 2. Mitteilung dieser Studien (dieses Arch. Bd. 68, 1912, 83) hingewiesen.

3) Vgl. dieses Archiv Bd. 65 und 68 a. a. O.

sems, die Bronchien erscheinen an manchen Stellen hochgradig verengt, an anderen bleiben kleine Spaltöffnungen zwischen den wulstig geschlossenen Schleimhautfalten kenntlich. Dagegen sind die Lungen bei Verwendung von Rinder- oder Hammelserum im akuten tödlichen Schock zwar gleichfalls intensiv gebläht, allein sie sind schon makroskopisch meist diffus oder fleckig gerötet, mehrfach mit Blutungen durchsetzt und lassen meist schon makroskopisch am Schnitt die ödematöse Durchtränkung erkennen. Das mikroskopische Bild zeigt dann stellenweise intensives vesikuläres Emphysem, an anderen Stellen überwiegt aber das Bild der Hyperämie und Hämorrhagie sowie der ödematösen, mehr oder weniger zellreichen Transsudation. Es kann also unter diesen Verhältnissen ein vesikuläres Emphysem an einzelnen Stellen der Lungen mit intensiver Hyperämie und Hämorrhagie an anderen Stellen der gleichen Lungen vergesellschaftet sein, was für die Beurteilung der noch immer offenen Streitfrage über die anatomische Beschaffenheit der Lungen im akuten anaphylaktischen Schock von Bedeutung zu sein scheint[1]). Ich stimme mit Karsner[2]) darin überein, daß die Anwesenheit hämolytischer und toxischer Substanzen im Hammel- und Rinderserum, an den hyperämischen, hämorrhagischen und transsudativen Erscheinungen der Lungen dieser Formen von Anaphylaxie von Wichtigkeit ist. Auf das Aussehen der Lungen bei Vergiftung mit verschiedenen heterologen Seris wird später noch zurückzukommen sein.

4. Die künstliche Ventilierbarkeit der Lungen im akuten, aktiven tödlichen anaphylaktischen Schock und bei Vergiftung mit den verschiedenen anderen Substanzen zeigt bemerkenswerte Differenzen. Versucht man bei den im akuten, aktiven Schock eingangenen Tieren sofort nach Sistierung der Herztätigkeit die künstliche Atmung (mit dem Heringchen Respirationsapparat[3]), so gelingt dieselbe in der Regel erst zwischen Hubhöhe 8—12, selten bei niedrigerer Hubhöhe (5—6).

Nur vereinzelte der im folgenden untersuchten Vergiftungen ($CuSO_4$, Essigsäure) benötigen zur Erzielung der künstlichen Ventilation so intensive Hubhöhen wie im anaphylaktischen Schock und

1) Vgl. Biedl und Kraus, Zeitschr. f. Immunitätsforschung usw. Bd. 15, 1912, 447. — Friedberger, ebendaselbst S. 475.

2) Karsner, Zentralbl. f. Bakt. usw. I. Orig. Bd. 61, 1912, 247; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 14, 1912, 81.

3) Über die für normale Tiere notwendige Hubhöhe vgl. Loewit, I. Mitteilung, dieses Archiv Bd. 65, 1911, S. 339. Alle im folgenden angegebenen Hubhöhenbestimmungen beziehen sich auf die Zeit unmittelbar nach Sistierung der Herztätigkeit.

lassen als Ursache der ballonierten Lungen Bronchialmuskelkrampf erkennen. Bei andern anaphylaktoiden Vergiftungen kommt entweder gar keine Erschwerung der Lungenventilation zustande oder sie ist viel geringgradiger (Hubhöhe 4—6) und dürfte dann durch mehr oder weniger hochgradige Blutüberfüllung der Lungen, durch Lungenblutungen und durch seröse oder blutigseröse Transsudation in das Lungengewebe (Ödem) bedingt sein, wodurch ein gewisser Grad von Volumvergrößerung der Lungen (Volumen pulmonum auctum[1]) ohne Emphysem, manchmal nur in einzelnen Lungenabschnitten, veranlaßt werden kann. Bronchialmuskelkrampf ist unter diesen Verhältnissen nicht nachweisbar, gelegentlich können einzelne Bronchien oder Bronchiolen durch transsudierte Massen verlegt oder verengt sein[2]). Immerhin ist es nicht möglich die Größe der zur künstlichen Ventilation erforderlichen Hubhöhe als einen an und für sich brauchbaren Maßstab für die An- oder Abwesenheit einer Lungenblähung bzw. eines Bronchialmuskelkrampfes anzusehen[3]).

5. Alle im akuten, aktiven Schock eingegangenen Tiere zeigen eine diffuse, wahrscheinlich auf Dyspnoe beruhende blauviolette Verfärbung der Brustmuskeln, die eröffnete Bauchhöhle zeigt diffus gerötete Muskelwandungen, der ganze Dünndarm ist meist diffus gerötet, gelegentlich mit kleinen Blutungen durchsetzt, oder er

1) Biedl und Kraus, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 15, 1912, 461.

2) Vgl. Tabelle II, Nr. LXIII; Tabelle III, Nr. LXVI, XX, XXIV, XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XLIII in der folgenden Mitteilung.

3) Dem von Kumagai (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 17, 1913, 607) geführten, die Friedbergerschen Angaben bestätigenden Nachweise, daß die Lungenblähung kein pathognomonisches Symptom der anaphylaktischen Vergiftung beim Meerschweinchen darstellt, und daß das anatomische Bild der geblähten Lunge (Ödem, Hyperämie, Blutungen) von verschiedenen begleitenden Nebenumständen beeinflußt wird, kann ich mich der Hauptsache nach anschließen. Auch Auer (Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 33) hat bereits früher einem ähnlichen Gedanken Ausdruck verliehen, und die Lungenblähung nur dann als charakteristisch für die akute Meerschweinchenanaphylaxie angesprochen, wenn sie unter gewissen Versuchsbedingungen (Sensibilisierung, Reinjektion) eintritt.

Graduelle, quantitative Differenzen können bei dem verschiedenen Verhalten der Lunge, das in den folgenden Versuchen hervortritt, eine wichtige Rolle spielen. Der anfänglich bei diesen Untersuchungen sich aufdrängende Gedanke, daß die akute Lungenblähung ein wesentliches und differentielles Symptom der anaphylaktischen Vergiftung gegenüber anderen anaphylaxieähnlichen Zuständen darstellt, mußte allmählich mit Bezug auf die Mitwirkung quantitativer Differenzen der Giftwirkung und anderer begleitender Umstände, worüber ein anderes Mal berichtet werden soll, fallen gelassen werden. Daß ein Volumen pulmonum auctum durch Ödeme und Blutungen allein hervorgerufen werden kann (vgl. S. 18, 19, Anmerkung 1), wird auch von Kumagai anerkannt.

zeigt (oft auch der Dickdarm) stark erweiterte Gefäße in der Darmwandung (Hyperämie des Splanchnicusgebietes, Pearce und Eisenbrey[1]), Scott)[2]). Diese Hyperämie ist aber keine für den anaphylaktischen Schock spezifische Erscheinung, sie findet sich auch bei manchen andern der hier untersuchten und mit Vasomotorenlähmung einhergehenden Vergiftungen vor (vgl. die Beispiele in Tab. II, III und IV der folgenden Mitteilung).

6. Die mikroskopische Untersuchung der Muskulatur des Zwerchfelles und Herzens von Meerschweinchen, die im akuten, aktiven anaphylaktischen Schock eingegangen sind, ergibt Veränderungen der quergestreiften Muskelsubstanz[3]), welche zu den von Beneke und Steinschneider[4]) erwähnten degenerativen Erscheinungen in näherer Beziehung stehen dürften, ohne aber mit ihnen völlig identisch zu sein. Es handelt sich darum, daß namentlich im Zwerchfell solcher Tiere bei der gewählten Untersuchungsmethode[5]) die Querstreifung in der Überzahl der Muskelfasern völlig geschwunden ist und das Sarkoplasma ein mehr homogenes, manchmal auch zerklüftetes, gelegentlich auch körniges, in der Regel aber trübes Aussehen annimmt. (Trübe Schwellung, granuläre Degeneration).

Im Herzmuskel der gleichen Tiere sind in der Regel die gleichen Veränderungen, aber minder zahlreich und minder intensiv nachweisbar, die Querstreifung kann hier manchmal noch deutlich oder in Form einer Granulierung nachweisbar sein, während im Zwerchfell intensive Veränderungen vorliegen.

An den Muskeln des Oberschenkels (M. vastus) wurde bei den gleichen Tieren nahezu überall normale Querstreifung angetroffen; in den Brustmuskeln derselben wurden in einzelnen untersuchten Fällen analoge aber wesentlich geringgradigere Veränderungen wie im Zwerchfell gefunden. Nähere Angaben über die Veränderungen in der Muskulatur sind in der folgenden Mitteilung angeführt. Auf die Bedeutung dieses anatomischen Befundes für den anaphylaktischen Vergiftungsprozeß soll zunächst nicht eingegangen werden.

7. Das Herz der im akuten (aktiven) Schock eingegangenen Meerschweinchen ist nach der Entleerung des Blutes aus demselben in der Regel auffallend kontrahiert und hart anzufühlen, namentlich die

---

1) Pearce und Eisenbrey, Studies of the Rockefeller-Institute etc. Bd. 12, 1911, Nr. 12.

2) Scott, Journ. of Path. and Bacter. Bd. 15, 1910, 31.

3) Vgl. die folgende Mitteilung.

4) Beneke und Steinschneider, Zentralbl. f. allgem. Path. usw. Bd. 23, 1912, 529.

5) Vgl. die folgende Mitteilung.

beiden Ventrikel. Mechanische Erregung derselben löst unmittelbar nach der spontanen Sistierung der Tätigkeit keine Kontraktion aus, was am Herzen normaler Tiere noch eine Zeitlang gelingt. Die Muskulatur ist dabei brüchig und reißt unter der Pinzette leicht ein. Ähnliche Angaben hat auch Auer[1]) für das Herz des im Schock eingegangenen anaphylaktischen Kaninchens gemacht. Ich vermag nicht zu entscheiden, ob zwischen diesen makroskopischen und den sub 6. erwähnten mikroskopischen Veränderungen des anaphylaktischen Herzens ein Zusammenhang besteht.

Andere bei der anaphylaktischen Vergiftung beschriebene Organ- und Blutveränderungen, namentlich das Vorhandensein einer Leukopenie (Richet[2]), Biedl u. Kraus[2a]) u. a.) eventuell einer Eosinophilie (Schlecht[3]), Schlecht und Schwenker[4]) im Blute der anaphylaktischen Tiere, wurden bei den vorliegenden Versuchen nicht berücksichtigt[5]). Aber auch die oben aufgezählten Erscheinungen dürfen nicht dahin aufgefaßt werden, daß die Anwesenheit der einen oder der andern derselben für sich allein genügt, um die Diagnose einer anaphylaktischen Vergiftung zu sichern, für welche zunächst immer noch die Art ihrer Entstehung das maßgebende Moment bildet, was auch von Friedberger[6]) hervorgehoben wird.

Vergiftung mit Pepton, mit β-Imidoazolylaethylamin und mit Methylguanidin:

Die Identität der durch die beiden ersten Körper bei intravenöser Zufuhr ausgelösten Vergiftungserscheinungen mit jenen des akuten töd-

1) Auer, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, 1912, 364.

2) Richet, La Presse médic. 1910, Nr. 79. — 2a) Biedl und Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11.

3) Schlecht, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98, 1910; Arch. f. exper. Path. usw. Bd. 67, 1912, 137.

4) Schlecht und Schwenker, Arch. f. exper. Path. usw. Bd. 68, 1912, 163.

5) Der Hämoglobingehalt des Blutserums als Ausdruck einer Schädigung der Erythrocyten kann nicht als ein unter allen Umständen vorhandenes Symptom des anaphylaktischen Schockes angesprochen werden (vgl. Kumagai, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 17, 1913, 602), sondern hängt von dem verwendeten Antigen bzw. »Anaphylatoxin« ab. Die Hämolyse fehlt beispielsweise im Schock durch Hühnereiweiß und Pferdeserum (vgl. Tab. I der folgenden Mitteilung), sie ist aber stets vorhanden im Schock durch Hammelserum und Rinderserum, welche auch bereits beim Normalmeerschweinchen nach intravasaler Zufuhr Hämolyse hervorrufen. Es eignet sich also der Hämoglobingehalt des Blutserums oder Plasmas nicht als differentielles Merkmal zwischen der anaphylaktischen und der anaphylaktoiden Vergiftung.

6 Friedberger und Moreschi, Berl. klin. Woch. 1912, Nr. 16.

lichen, aktiven anaphylaktischen Schockes ist mehrfach behauptet, und diese Substanzen daher auch in eine ursächliche Beziehung zu dem bei diesem Schocke wirkenden Gifte gebracht worden.

Für das Pepton wurde bereits in den früheren Mitteilungen[1]) auf einige Differenzen des Peptonschockes gegenüber dem anaphylaktischen Schock, sowie auf Unterschiede in dem Verhalten des Blutdruckes in beiden Fällen aufmerksam gemacht, welche eine Identifizierung beider Vergiftungsbilder nicht gestatten. Diesbezüglich sei auf die Fig. 1, 2 u. 3 der I. Mitteilung (Bd. 65), sowie auf Fig. 5 a der II. Mitteilung (Bd. 68) hingewiesen. Ergänzend sei noch hinzugefügt, daß im tödlichen Peptonschock die beim tödlichen anaphylaktischen Schock stets vorhandenen Veränderungen der Zwerchfell- und auch der Herzmuskulatur nicht mit solcher Konstanz (vgl. folgende Mitteilung Tab. II, Nr. XXVIII, XLV) angetroffen wurden, so daß trotz mannigfacher äußerer Analogien der beiden Vergiftungsbilder (Lungenschwellung[2]), behinderte Blutgerinnung) doch eine Differenz der Giftwirkung in beiden Fällen angenommen werden muß, auf welche auch von anderer Seite (Besredka[3]), Manwaring[4]), Besredka, Ströbel und Jupille[5]) bereits hingewiesen worden ist.

Die Peptonvergiftung beim Meerschweinchen enthält daher nur einzelne Erscheinungen der akuten tödlichen anaphylaktischen Vergiftung, nicht aber den ganzen Symptomenkomplex derselben; eine Identifizierung des Peptonum Witte mit dem beim akuten anaphylaktischen Schock wirksamen Gifte, oder die Entstehung des letzteren aus dem erstem, ist nicht erwiesen, womit jedoch das Bestehen verwandtschaftlicher Beziehungen (im chemischen Sinne) zwischen beiden nicht ausgeschlossen erscheint.

β-Imido:[6]) Bezüglich der Wirkung dieser Base auf Kreislauf

1) Dieses Arch. Bd. 65 und 68.

2) Bei den zahlreichen Peptonversuchen, die an Meerschweinchen vorgenommen wurden, habe ich intensiven Bronchialkrampf und sehr starke Lungenblähung nie vermißt. Wenn Kusama (Beitr. z. pathol. Anat. usw. Bd. 55, 1913, 495) diese Erscheinung nicht beobachtet hat, so dürfte daran vielleicht eine differente Herstellung der »Peptonaufschwemmung« beteiligt sein, die ich stets nur in aufgekochtem und völlig klar filtriertem Zustande verwendet habe. Daher habe ich in meinen Versuchen auch niemals jene ausgedehnten embolischen Verstopfungen der kapillaren und postkapillaren Venen (der Lungen) mit Peptonkörnern konstatiert, die Kusama erwähnt, und die als schollige Kügelchen von verschiedenen Größen in seiner Peptonlösung (Peptonaufschwemmung) vorhanden waren.

3) Besredka, Annales Pasteur 1910, 879.

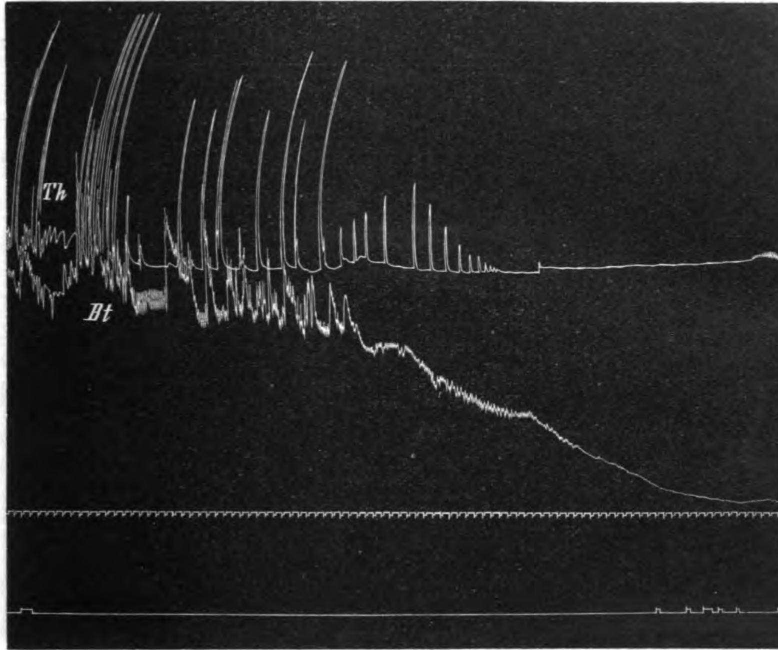
4) Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 8, 1911, 589.

5) Besredka, Ströbel und Jupille, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 16, 1913. 249.

6) Die Firma F. Hoffmann-La Roche (Grenzach) stellte mir ausreichende Mengen von chemisch reinem β-Imidoazolyläthylaminchlorhydrat (Histamin) zur Verfügung, das »durch Schmelzpunkt, Pikrat und Reaktionen sicher identifiziert« war, ich sage für dieses Entgegenkommen der genannten Firma auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.

und Atmung verweise ich auf die beifolgenden Figuren 1 und 2, die eine vollständige Übereinstimmung mit den typischen Anaphylaxiekurven erkennen lassen.

Es sei namentlich die in der Regel plötzlich einsetzende Atemhemmung hervorgehoben, die mit Sicherheit nur an der Trachealkurve (Fig. 2,



1 ccm β-Imido i. v. Fig. 1. K. V. 2, 4, 6, 8, 10 ex.
Mw. XXI, 530 g. 3. I. 13, 1 ccm β-Imido iv.

Tr.) erkannt werden kann, ferner die primäre Blutdrucksteigerung und der langsam absinkende Blutdruck, sowie die intensive Lungenschwellung, das reine vesikuläre Lungenemphysem, der intensive Bronchialkrampf, der erst nach Überwindung sehr großer Widerstände (Hubhöhe der künstlichen Ventilation 10—12, Fig. 1), manchmal aber überhaupt nicht, die künstliche Ventilation gestattet. Diese Verhältnisse sind zum größten Teil bereits genügend hervorgehoben worden (Dale[1]) u. a.) Es bestehen aber auch hier andere Differenzen, welche eine Identifizierung der β-Imido- mit der akuten tödlichen anaphylaktischen Vergiftung nicht gestatten. Hierher gehört die fehlende Ungerinnbarkeit des Blutes bei der β-Imidovergiftung, die von Modrakowski[2]) u. a. bereits angeführt wird, und die auch in meinen Versuchen (ohne Hirudin) stets hervortrat; ferner das Fehlen oder die nur sehr geringgradige Bluteosinophilie (Ahl und Schittenhelm[3]), die geringgradigeren Veränderungen an der Querstreifung[4]) der Musku-

1) Dale, Journ. of Physiol. Bd. 34, 1906, 163; Bd. 41, 1910, 318.
2) Modrakowski, Arch. f. exper. Path. usw. Bd. 69, 1912, 67.
3) Ahl und Schittenhelm, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1, 1913, 111.
4) Vgl. die folgende Mitteilung Tab. II, Nr. XXI, LII.

latur des Zwerchfells und des Herzens, sowie noch zahlreiche andere von verschiedenen Autoren hervorgehobene Differenzen (Friedberger und Moreschi[1]), Kumagai und Odaira[2]), Lurà[3]), Friedberger und Langer[4]), Januschke und Pollak[5]), Schittenhelm und Weichardt[6]), Schittenhelm[7]), Aronson[8]) u. a. m.).

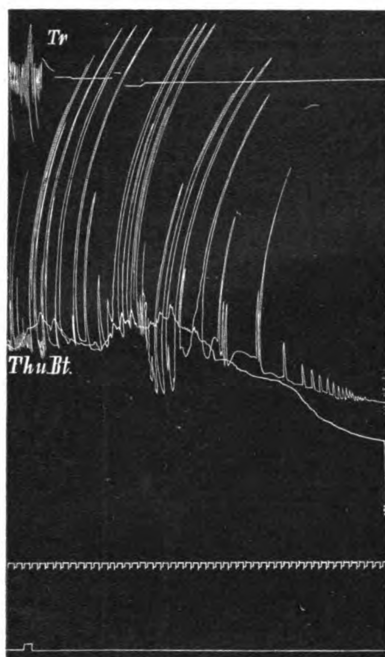


Fig. 2.
Mw. LII, 475 g, 24. II. 13, 1 ccm β-Imido iv.

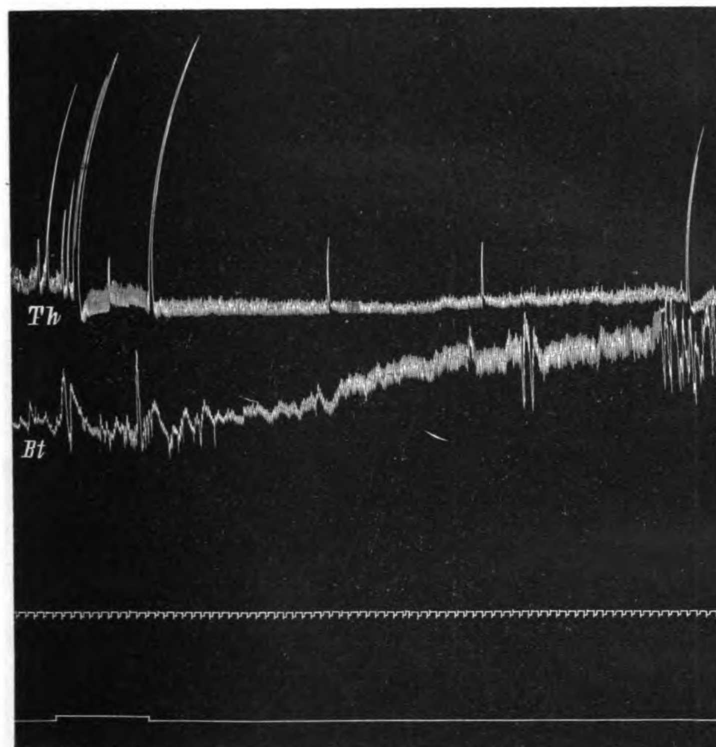
Es sind also auch bei der β-Imidovergiftung des Meerschweinchens nur einzelne Symptome der anaphylaktischen Vergiftung vorhanden, so daß diese Giftsubstanz nicht als gleichwertig mit dem bei dem akuten tödlichen anaphylaktischen Schock wirksamen Gift, dem sogenannten »Anaphylatoxin«, angesprochen werden kann[9]).

Methylguanidin: Die Ähnlichkeit der Methylguanidinvergiftung (bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden) mit dem anaphylaktischen Schock wird von M. Heyde[10]) hervorgehoben. Bei Meerschweinchen wird nach einer Gabe von 0,01 g Unruhe der Tiere angeführt, sie putzen und kratzen sich, das Fell wird gesträubt, dazu kommt dauerndes heftiges Kauen[11]), schwere Dyspnoe, Krämpfe, unwillkürlicher Abgang von Harn und Kot, Speichelfluß,

1) Friedberger und Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1912, 741.
2) Kumagai und Odaira, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 14, 1912, 391.
3) Lurà, Ebenda 403.
4) Friedberger und Langer, ebenda Bd. 15, 1912, 528.
5) Januschke und Pollak, Arch. f. exper. Path. usw. Bd. 66, 1911, 205.
6) Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. exper. Path. usw. Bd. 11, 1912, 69.
7) Schittenhelm, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, 489.
8) Aronson, Berl. klin. Wochenschr. 1912, 642.
9) Heyde, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, 1912, 401, vermißt bei der Vergiftung mit Imido-Roche fast alle für den anaphylaktischen Schock charakteristischen Symptome, während ich solche an Meerschweinchen schon bei 0,001 g der Giftsubstanz (gleicher Provenienz) konstant eintreten sah. Ich vermag diesen Widerspruch vorläufig nicht aufzuklären, muß aber betonen, daß ich »Kauen, Putzen und Kratzen« nicht als solche charakteristische Symptome ansehe.
10) Heyde, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25, 1911, 441; Bd. 26, 1912, 401. — Heyde und Vogt, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1, 1913, 88f.
11) Dold (Das Bakterienanaphylatoxin usw. Jena 1912, S. 55) betont, daß derartige Erscheinungen nichts mit dem Anaphylatoxin zu tun haben.

Temperatursturz, Lungenblähung und mangelnde Gerinnbarkeit des Blutes.

Durch die große Freundlichkeit der Firma Hoffmann-La Roche erhielt ich ausreichende Mengen eines reinen Methylguanidin-chlorhydrat (1:100) und eine kleinere Dosis (0,01) Methylguanidin-nitrat zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle meinen ganz besondern Dank abstatte.



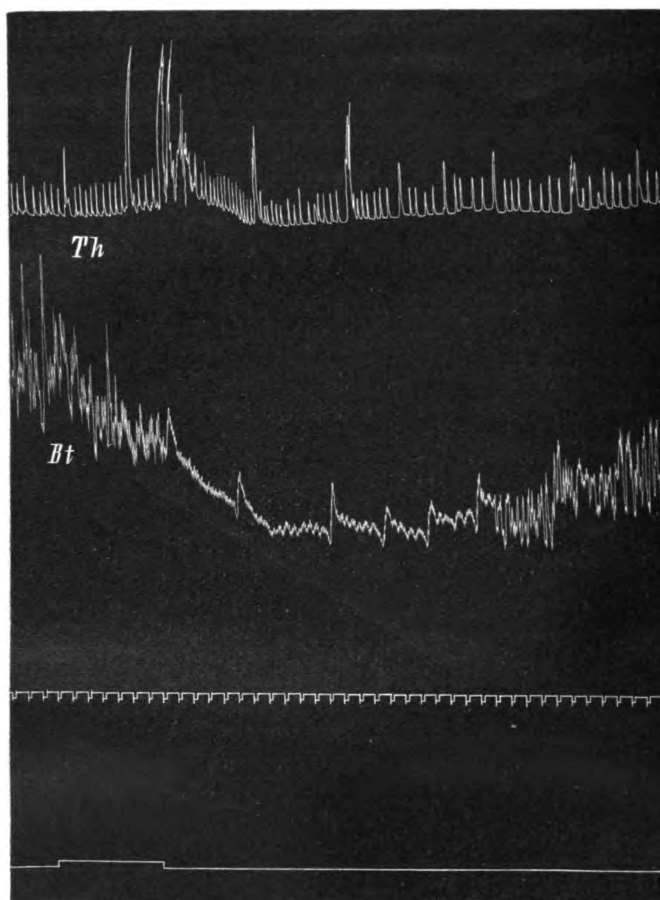
0,015 Methylguanidin-chlorhydr. La Roche. Fig. 3.

Mw. XXII, 600 g. 4. I. 13, Methylguanidin iv.

Die Wirkung des ersten Präparates auf Blutdruck und Atmung geht aus den Fig. 3 und 4 hervor, Methylguanidinnitrat gab analoge Resultate.

Man sieht wie nach iv. Injektion von 0,015 g Methylguanidin (Fig. 3) ein langsamer aber intensiver Blutdruckanstieg mit gleichzeitiger Verstärkung der Einzelkontraktionen des Herzens und endlich Herzarhythmie eintritt, während die Atemexkursionen eine deutliche allmäliche Abschwächung erkennen lassen. Nach einer weiteren langsamen Injektion von 0,03 Methylguanidin bleibt die Herztätigkeit unverändert, die Atmung wird jedoch immer langsamer, ab und zu auch kleiner, bleibt aber regel-

mäßig[1]). Nach einer weiteren Injektion von 0,035 des Präparates tritt eine starke Blutdrucksenkung ein, die sich später wieder nahezu ausgleicht, während die Atmung immer seltener (Fig. 4) und nach einer weiteren Injektion von 0,03 g Methylguanidin unter zunehmender Verkleinerung bei immer noch hohem Blutdruck erlischt[1]).



0,035 Methylguanidin i. v. Fig. 4.
Vom gleichen Tiere wie Fig. 3.

Eine nähere Analyse dieser Wirkungen auf Blutdruck und Atmung wurde nicht vorgenommen, doch ist es ohne weiteres klar, daß diese Wirkungen mit den Veränderungen im akuten anaphylaktischen Schock keine Übereinstimmung darbieten. Auch andere, in mehreren Versuchen gleichmäßig wiederkehrende Vergiftungserscheinungen bieten keine bessere Handhabe zur Vergleichung mit den Symptomen des anaphylaktischen Schockes. Es wurde allerdings auch bei Methylguanidin eine geringe Verzögerung der Gerinnbarkeit des Blutes, niemals aber ein längerdauernde Verzögerung oder ein vollständige Aufhebung derselben konstatiert; ferner

1) Dieser Teil der Kurve wurde nicht reproduziert.

war auch in meinen Versuchen eine Dyspnoe bei den Tieren vorhanden, und die Tiere gingen auch suffokatorisch zugrunde. Die Ursache dürfte hier aber eine Atemlähmung sein, war aber gewiß kein Bronchospasmus; die Lungen der eingegangen Tiere waren stets klein und bereits bei Hubhöhe 2—4 künstlich atembar. Die Querstreifung der Muskulatur von Herz und Zwerchfell war ferner in allen Versuchen intakt.

Die Erscheinungen der Methylguanidinvergiftung zeigen also bei dem von mir verwendeten Präparate keinerlei nennenswerte Beziehung zu jenen des akuten anaphylaktischen Schockes. Die Differenz gegenüber den Resultaten von Heyde ist teilweise vielleicht auf eine Differenz der verwendeten Präparate zurückzuführen[1]).

Andere Gifsubstanzen mit schockartigen Wirkungen:

Von den eingangs erwähnten Giftsubstanzen mit schockartiger Wirkung, d. i. mit rasch einsetzendem und unter Krämpfen erfolgendem Tode des Tieres, wurden genauer geprüft: Essigsäure, Nukleinsäure, Kieselsäurehydrosol; von den Salzen der Schwermetalle und den Eiweißfällungsmitteln wurden geprüft: Kupfersulfat, Sublimat. Eine schockartige Wirkung von Hirudin (bezogen von E. Sachsse u. Co., Leipzig) habe ich bei jeweilig frisch hergestellten Lösungen (0,01—0,03 g Substanz in 3—4 ccm Kochsalzlösung iv.) niemals beobachtet[2]).

Alle diese Substanzen (Hirudin ausgenommen) bewirken in letaler Dosis im wesentlichen akuten, sofort und ganz plötzlich eintretenden Herztod (Fig. 5, 7, 8) und können in der Art ihrer Wirkung schon deshalb nicht mit der Wirkung des anaphylaktischen Giftes verglichen werden. Bei der Vergiftung mit Essigsäure (Fig. 5; 0,2 ccm $^1/_2$ verdünnte offizinelle Essigsäure iv.) sowie mit Nukleinsäure (1 ccm 10 $^0/_0$ ige Lösung aus Hefe iv.[3]) tritt dieses Verhalten besonders deutlich hervor; hier handelt es sich um primären Herztot mit nachfolgender Atemsistierung, also gerade umgekehrt wie im akuten tödlichen anaphylaktischen Schock.

Auch bei der Vergiftung mit Kupfersulfat (Fig. 8) in der von Szymanowski[4]) angegebenen Konzentration liegt das gleiche Verhalten von

---

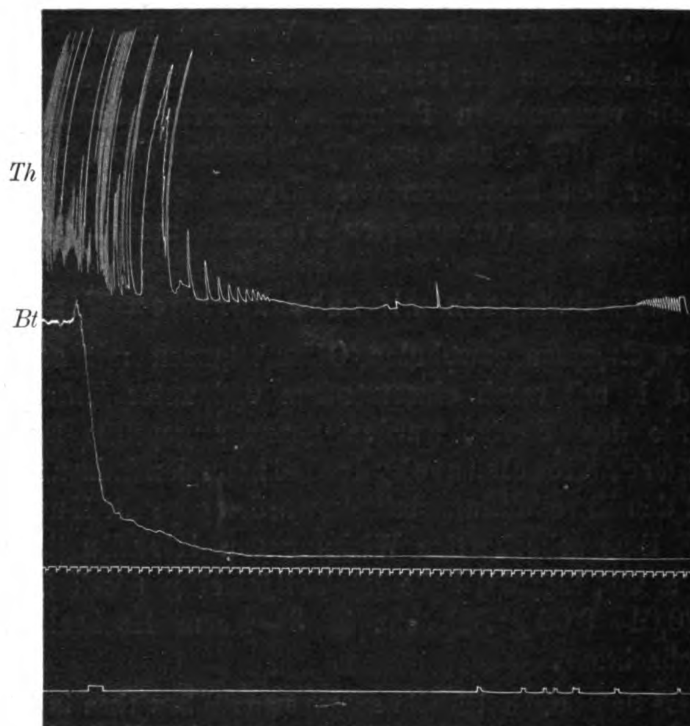
1) Nach den Mitteilungen der Firma Hoffmann-La Roche entspricht das von mir verwendete Methylguanidin der Formel $CH_3{-}NH{>}C{=}NH$ (mit NH_2 am C); es ist synthetisch nach den Angaben von Wheeler und Jamieson (Journ. of Biolog Chem. Bd. 4, 111) hergestellt und seine Reinheit durch Analysen garantiert.

2) Vgl. dagegen die Angabe von Doerr und Moldovan (a. a. O. S. 34 u. 38).

3) Die Nukleinsäurekurve gleicht der Essigsäurekurve vollständig und wurde daher nicht reproduziert.

4) a. a. O. S. 6.

Herz- und Atemtot, wie bei den beiden erstgenannten Vergiftungen vor. Bei der Vergiftung mit Sublimat in der von Szymanowski[1]) angegebenen Konzentration, sowie mit Kieselsäurehydroxol (von E. Merck



0,2 ccm Essigsäure ½ verdünnt iv. Fig. 5. K. V. 2, 3, 4, 6, 8, 10 ex.

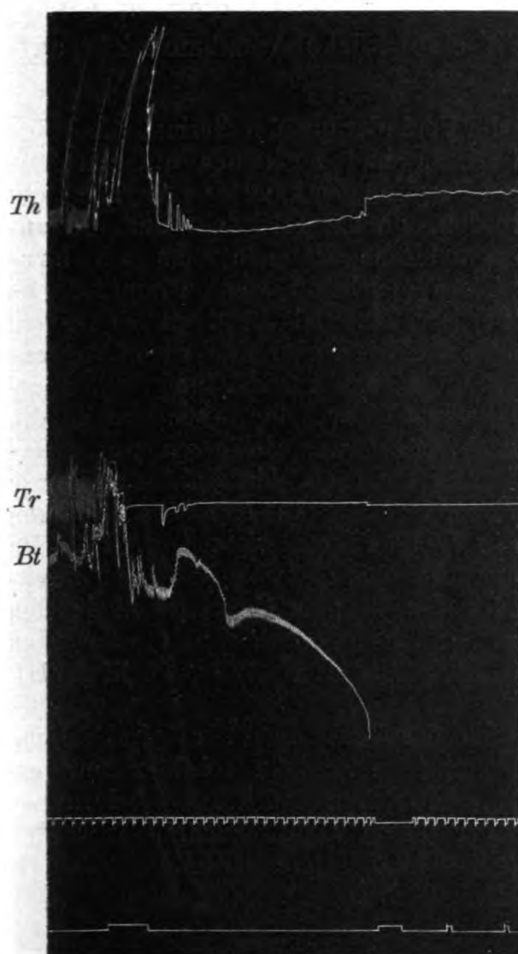
Mw. 179, 395 g. 30. XII. 12, 0,2 ccm Essigsäure ½ verdünnt iv.

bezogen) in der von Doerr und Moldovan[1]) angegebenen Stärke (Fig. 6 und 7) erfolgt der Herztod nicht so rapid, wie bei den erstgenannten Vergiftungen, aber doch unter anderen Erscheinungen als beim akuten tödlichen anaphylaktischen Schock. Bei der Sublimatvergiftung überdauert die Herztätigkeit die Atemsistierung nur für kurze Zeit.

Auch das Verhalten der Lunge und ihrer künstlichen Atembarkeit nach Sistierung der Atmung bietet bemerkenswerte Differenzen gegenüber dem akuten, aktiven anaphylaktischen Schock. Bei der Essigsäure- und der Kupfersulfatvergiftung sind die Lungen in allen Lappen stark balloniert und können erst bei sehr starken Hubhöhen (H. 10—12) künstlich ventiliert werden; die anatomische Untersuchung ergibt in beiden Fällen vesikuläres Emphysem, das jedoch vielfach mit kapil-

1) a. a. O. S. 34 f.

lärer Hyperämie und reichlichen Hämorrhagien kombiniert ist, und außerdem stellenweise auch mit mikroskopisch nachweisbarem deutlichem Bronchospasmus. Liegt also hier ein analoger Befund wie im anaphylaktischen Schock vor, so fehlt derselbe bei den Ver-



2 ccm $HgCl_2$ 2,7% iv. K. V. 2 ex.

Fig. 6.

Mw. LIX, 400 g. 3. III. 13, 2 ccm $HgCl_2$ 2,7% iv.



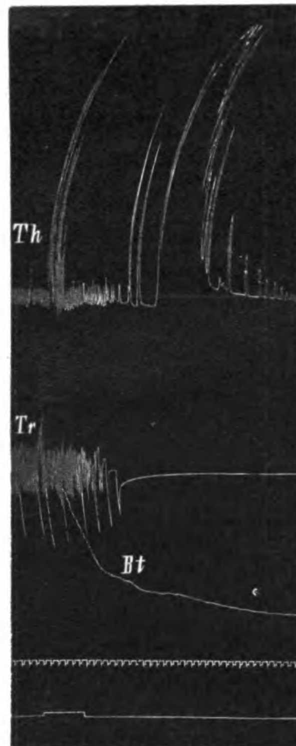
2 ccm $Si(OH)_4$ 0,7% iv. K. V. 2, 3, 4 ex.

Fig. 7.

Mw. XLIV, 460 g. 14. II. 13, 2 ccm $Si(OH)_4$ 0,7% iv.

giftungen mit $HgCl_2$ und $Si(OH)_4$ vollständig, die Lungen sind in diesen Fällen klein, bereits bei Hubhöhe 2—4 atembar, und zeigen anatomisch kein Emphysem, keinen Bronchospasmus, wohl aber hochgradige Hyperämie, Blutungen und ödematöse Durchtränkung, worauf wohl die geringgradige Erschwerung der künstlichen Ventilierbarkeit derartiger Lungen, namentlich bei Kieselsäurever-

giftung, zurückzuführen ist. Keinesfalls bietet aber das Auftreten der ballonierten Lunge bei einzelnen dieser Vergiftungen für sich allein eine Handhabe zur Identifizierung mit dem anaphylaktischen Schock; schon das differente Verhalten der Herztätigkeit in beiden Fällen läßt eine solche Annahme nicht aufkommen [1]).



0,5 ccm $CuSO_4$ 1,6% iv.

Fig. 8.

Mw. LVI, 430 g. 26.II.13, 0,5 ccm $CuSO_4$ 1,6% iv.

Über die Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes bei diesen und auch den anderen hier besprochenen Vergiftungen kann eine Angabe nicht gemacht werden, da mit Rücksicht auf die angewendete graphische Methode stets am hirudinisierten Tiere gearbeitet werden mußte. Es läßt sich nur das eine mit Bestimmtheit sagen, daß der letale Ausgang aller dieser verschiedenartigen Vergiftungen nicht durch intravitale Blutgerinnung bedingt war, die, wie auch die Sektion ergab, stets ausgeschlossen war. Gelegentlich wurde auch am hirudinisierten Tiere eine Plättchenablagerung in einzelnen größeren Gefäßen der Lungen konstatiert (vgl. Tab. III Nr. XXV der folgenden Mitteilung); ohne Anwendung von Hirudin konnten Gerinnungen in den Pulmonalgefäßen häufiger beobachtet werden (Tab. II Nr. LIII, Tab. III Nr. XXXVII, XXXVIII, XXXIX).

Bezüglich des Verhaltens der Querstreifung in den untersuchten Muskeln sei hier nur erwähnt, daß irgendwelche wesentliche Veränderungen gegenüber der Norm nicht konstatiert werden konnten (vgl. die folgende Mitteilung Tab. II Nr. 178, 179, XXXI, XLIV, LIII, LVI, LIX, LXIII).

1) Um darüber Aufschluß zu erhalten, ob durch Lungenhyperämie und hochgradiges Lungenödem tatsächlich eine Volumzunahme der Lunge und eine Erschwerung der künstlichen Ventilierbarkeit derselben bedingt werden kann, wurden einige analoge Versuche mit intravenöser Injektion von Essigäther beim Meerschweinchen vorgenommen, der beim Kaninchen bekanntlich zu hochgradigem Lungenödem Veranlassung gibt (vgl. Loewit, Zieglers Beiträge usw. Bd. 14, 1893, 401 ff.). Auch beim Meerschweinchen tritt ein intensives, unmittelbar der Injektion folgendes Lungenödem mit blutiger schaumiger, in Bronchien und Trachea aufsteigender Flüssigkeit ein. Herz und Atmung stellen ihre Tätigkeit sehr rasch (wie bei Essigsäure- und Nukleinsäurevergiftung) ein; die Lungen sind makroskopisch stark hyperämisch, einzelne Lungenlappen zeigen deutliche Volumzunahme, die künstliche Ventilierbarkeit gelingt in der Regel erst bei Hubhöhe 4—6, selten früher; anatomisch fehlt das diffuse, vesikuläre Emphysem

Toxische Wirkung von Normal- und Antiserum beim Meerschweinchen.

Die toxische Wirkung heterologer Normal- und Immunsera wird mehrfach als eine anaphylaktische angesprochen, was allerdings von andere Autoren (Biedl und Kraus[1]) in Abrede gestellt wird. Die anaphylatoxische Wirkung solcher Sera wird entweder auf die Anwesenheit eines entsprechenden Giftkörpers in dem Serum, oder auf die Bildung eines solchen nach der intravenösen Injektion des Serums im heterologen Organismus zurückgeführt. Es gilt nun zu untersuchen ob derartige Vergiftungen tatsächlich als identisch mit den Vergiftungserscheinungen im akuten tödlichen anaphylaktischen Schock angesprochen werden können.

Ich habe mich vorwiegend auf die Prüfung des Normalserums (vom Kaninchen, Hammel und Rind) beschränkt, die ich stets als hochgradig, wenn auch quantitativ nicht gleichwertig, toxisch befand. Bei der Beurteilung der Giftigkeit von Antiserum[2]) muß diesem toxischen Verhalten des Normalserums eine besondere Berücksichtigung zuteil werden.

---

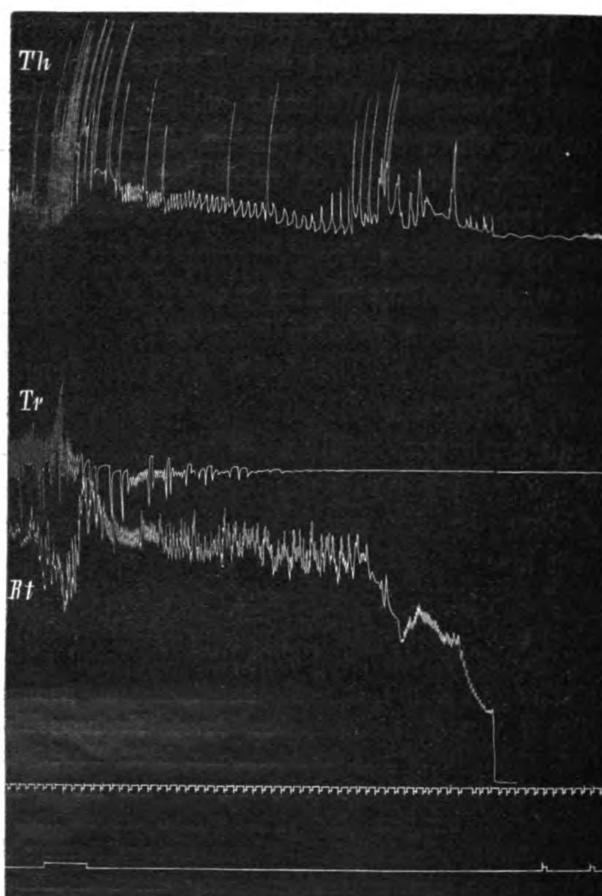
es ist nur starke Hyperämie, vielfache Hämorrhagien, und sehr intensive ödematöse Transsudation (auch in größeren und kleineren Bronchien) nachweisbar. Bei der Tötung von Meerschweinchen durch Nackenschlag (vgl. Friedberger und Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16) oder bei Überfüllung des Lungenkreislaufes durch Abklemmung der Aorta am Bogen findet man ganz analoge Erscheinungen. Es vermag also ein starkes mit Hyperämie verbundenes Lungenödem eine deutliche Volumenvergrößerung der Lungen mit einer geringgradigen oder mittleren Erschwerung der künstlichen Ventilierbarkeit der Lungen zu veranlassen, also Erscheinungen, die wohl an die Verhältnisse beim akuten anaphylaktischen Schock erinnern, aber doch durch das Fehlen eines ausgebreiteten vesikulären Emphysems von demselben unterschieden werden können. Eine lokalisierte (vikariierende) begrenzte Alveolarerweiterung kann nahezu regelmäßig in der Umgebung von starken Blutergüssen oder von starker Transsudation in das Alveolargewebe nachgewiesen werden. Solche funktionelle und anatomische Störungen der Lungen können mithin als eine ausreichende Begründung für die Diagnose einer anaphylaktischen Vergiftung nicht angesprochen werden (vgl. Tabelle II, Nr. LXIII, folgende Mitteilung).

1) Biedl und Kraus, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 15, 1912, 447.

2) Doerr und Weinfurter, Zentralbl. f. Bakter. usw. I. Orig. Bd. 63, 1912, 401; Bd. 67, 1912, 92.

Schock durch Normalkaninchenserum.

Die Giftigkeit des durch spontane Gerinnung gewonnenen Kaninchenserums für Meerschweinchen kann eine sehr hochgradige sein. Je frischer das Serum, desto giftiger ist es in der Regel, 1—1,5 ccm



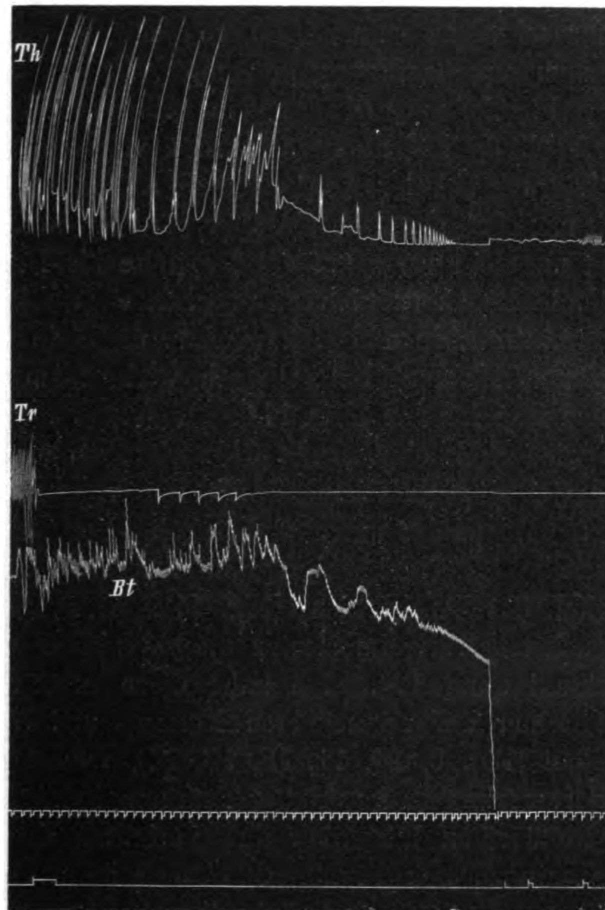
2 ccm Kan.-Ser. inakt. iv. K. V. 2, 3

Fig. 9.

Mw. LXI, 370 g. 6. III. 13, 2 ccm fr. Kan.-Serum inakt. iv.

desselben intravenös, können dann meistens die letale Dosis für 3—400 g schwere Meerschweinchen darstellen, doch kommen individuelle starke Schwankungen der Giftigkeit bei verschiedenen Kaninchen, und auch der Giftempfänglichkeit bei verschiedenen Meerschweinchen vor. Sechs untersuchte Normalsera von Kaninchen verschiedener Herkunft erwiesen sich normalen Meerschweinchen gegenüber als sicher und gleichartig, wenn auch quantitativ ver-

schieden toxisch; die tödliche Dosis schwankte bei Tieren von 3—400 g Gewicht zwischen 1—3 ccm. Ich kann mich daher der Annahme von Friedberger und Castelli[1]) nicht anschließen, daß normales



1,5 ccm Kan.-Ser. aktiv, iv. K. V. 2, 3.

Fig. 10.

Mw. LX, 400 g. 5. III. 13, 1,5 ccm fr. Kan.-Ser. aktiv, iv.

Kaninchenserum für normale Meerschweinchen nur geringe Toxizität besitzt. Die große Giftigkeit von Normalkaninchenserum für Meerschweinchen tritt auch in den Versuchen von Mita und Ito[2]) hervor. Das von diesen Autoren konstatierte rasche Verschwinden dieser

1) Friedberger und Castelli, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. usw. Bd. 6, 1910, 179.

2) S. Mita und T. Ito, ebenda Bd. 17, 1913, 586.

Giftigkeit habe ich nicht beobachten können, da sich beispielsweise noch ein 3 tägiges aktives und steril befundenes Kaninchenserum (Nr. XIX Tab. III der folgenden Mitteilung) als stark giftig erwies. Der differenten Art der Serumgewinnung dürfte unter anderem ein wesentliches Moment bei der verschiedenen Resistenz der Giftwirkung zuzuschreiben sein. Alle von mir verwendeten Sera wurden durch spontane Gerinnung gewonnen, 20—24 Stunden nach der Entblutung abgehoben und dann im Eiskasten dauernd aufbewahrt. Nur steril befundene Sera wurden verwendet.

Die Inaktivierung des Serums ($^1/_2$ Stunde auf 58—60° C) schwächt seine Giftigkeit merklich ab, ohne sie aber gänzlich aufzuheben. Die letale Dosis ist nunmehr etwa auf das Doppelte bis Dreifache angewachsen, subletale Dosen rufen vorübergehende und bei erneuerter Injektion wiedereintretende und sich wieder ausgleichende Störungen hervor, die gelegentlich auch bei schwach wirksamem Antiserum in Erscheinung kommen können (Fig. 11[1]).

Derartige wiederholt eintretende Giftwirkungen machen das Bestehen eines antianaphylaktischen, durch die vorausgegangene Injektion bedingten Zustandes unwahrscheinlich. Von Belang erscheint auch die deutliche Blutdrucksenkung im Anschluß an die jedesmalige Injektion des Antiserums (Fig. 11), während gerade die primäre Blutdrucksteigerung im akuten anaphylaktischen Schock ein wichtiges Merkmal darstellt[2]). Ich habe diese primäre Blutdrucksteigerung bei keiner der untersuchten Normal- und Antiserumarten eintreten gesehen (Fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14), womit eine gewisse Differenz des Serumschockes gegenüber dem anaphylaktischen Schock gegeben ist. Im übrigen läßt aber das Verhalten des Blutdruckes beim Kaninchenserumschock (Fig. 9, 10) eine große Analogie mit dem Verhalten beim anaphylaktischen Schock erkennen, das langsame Absterben des Herzens ist beiden Vergiftungen gemeinsam.

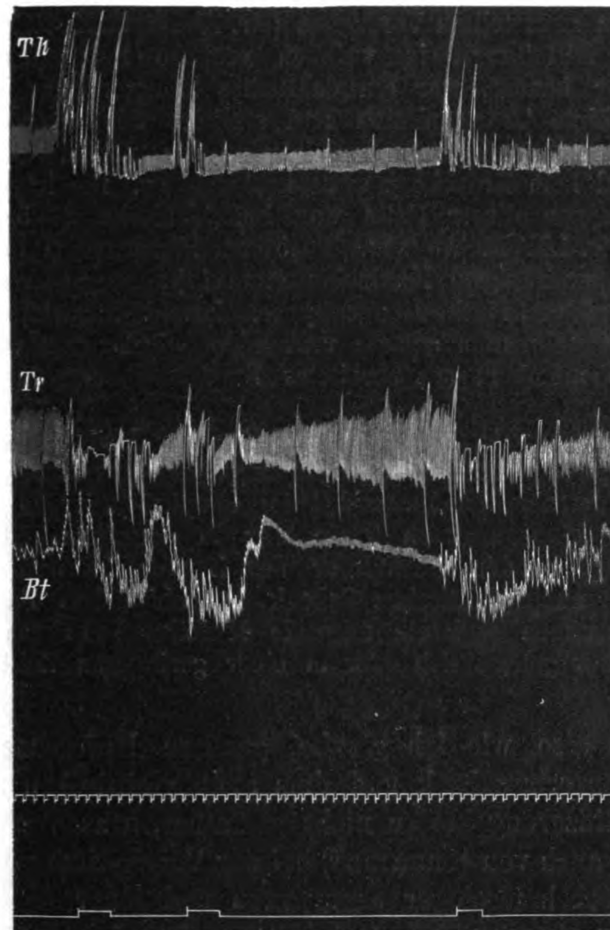
Dagegen läßt die Atemkurve sofort einen wesentlichen Unterschied erkennen: in der Fig. 9 sieht man namentlich auf der Kurve der Trachealatmung (*Tr*) die langsame und allmähliche Abflachung der Atmung bis zum definitiven Stillstand, das kommt beim akuten, aktiven anaphylaktischen Schock gleichfalls, wenn auch selten vor; die künstliche Ventilierbarkeit der Lunge beim Versuch LXI der Fig. 9 ist aber

1) Das verwendete Antipferde-Kaninchenserum zeigte nur schwache Präzipitinreaktion (1:100 bis 1:150); es wurde aktiv, drei Tage nach der Entblutung des Kaninchens geprüft, die letale Dosis wurde nicht festgestellt.

2) Vgl. Loewit, II. Mitteilung, dieses Arch. Bd. 68, 1912, 83.

bereits bei Hubhöhe 3 vorhanden (vgl. die *Th*-Kurve Fig. 9), was im akuten anaphylaktischen Schock auch bei den langsamen Formen desselben selten unter Hubhöhe 8—10 gelingt.

Ebenso klar liegen die Verhältnisse der Fig. 10: hier tritt nach der Injektion von 1,5 ccm Kaninchenserum plötzlicher blitzartiger



1 ccm 1 ccm 1 ccm
Antipferde-Kan-.Serum Antipferde-Kan.-Serum
iv. Fig. 11. iv.

Mw. LIX, 400 g. 3. III. 13, Antipferde-Kaninchenserum iv.

Atemstillstand ein (*Tr*), der nach kurzer Zeit (1 Min. 35 Sek.) durch eine kleine Reihe von Spontanatmungen mit anschließendem definitivem Stillstand unterbrochen wird. Das kommt beim akuten, aktiven anaphylaktischen Schock niemals vor, kann auch bei vorhandenem Bronchospasmus gar nicht eintreten. Es gelang auch in dem vor-

liegenden Beispiele der Fig. 10 die künstliche Ventilierbarkeit der Lungen bei Hubhöhe 3[1]).

Die Lungen dieser beiden Tiere (LX, LXI Tab. III der folgenden Mitteilung) waren klein, blaß, die Unterlappen etwas geschwellt; die histologische Untersuchung ergab kein Emphysem, wohl aber stellenweise starke Füllung der großen Gefäße und vereinzelte Hämorrhagien in der Umgebung. In drei anderen, mit differentem aber minder wirksamem Kaninchenserum angestellten Versuchen (Nr. XVIII, XIX, XXXVI, Tab. III der folgenden Mitteilung), in welchen größere Serummengen (3 ccm) zur Anwendung kamen, war ein deutliches Lungenödem, intraalveoläre und intrabronchiale Transsudation und stärkere Blutungen, aber keine, oder nur eine auf wenige Stellen beschränkte vikariierende Alveolarerweiterung und kein Bronchospasmus nachweisbar. Die künstliche Atembarkeit der Lungen dieser Fälle war bei Hubhöhe 2—5 erreicht; in einem Falle (Nr. LXVI), wo zunächst 5 ccm Pferdeserum und dann erst 4 ccm aktives (zweitägiges) Kaninchenserum injiziert wurden, war hochgradiges Lungenödem, starke Lungenhyperämie und -hämorrhagie mit deutlichem Volumen pulmonum auctum vorhanden; die Lungen waren erst bei Hubhöhe 5—6 atembar; ausgebreitetes Emphysem und Bronchospasmus fehlten.

In fünf von den untersuchten sechs Fällen war das Herz bei der Sektion völlig schlaff, im Gegensatz zu dem eingangs erwähnten bei der Mehrzahl vorhandenen kontrahierten Zustand beim anaphylaktischen Schock, das Blutplasma der eingegangenen Tiere war in einzelnen Fällen schwach hämoglobinhaltig, in der Muskulatur des Zwerchfells und des Herzens fehlen die beim anaphylaktischen Schock in zahlreichen Fasern vorhandenen Veränderungen (vgl. die folgende Mitteilung) nahezu vollständig, oder sie sind nur gelegentlich oder in einer geringeren Zahl von Fasern nachweisbar.

Es liegen also, wie ich glaube, gewisse Differenzen zwischen dem Kaninchenserumschock und dem anaphylaktischen Schock vor, die eine Identifizerung beider nicht gestatten, was von Biedl und Kraus[2]) und auch von Kusama[3]) bei der Vergleichung der toxischen Wirkung einiger heterologer Serumarten und jener des anaphylaktischen Schokes bereits hervorgehoben wurde. Inwieweit diese Dif-

---

1) Die Abhängigkeit der künstlichen Ventilierbarkeit der Lungen von der Größe der Serumdosis wird in weiteren Versuchen noch genauer zu prüfen sein. Wenn durch die Serumart, vielleicht auch durch die Serummenge eine Transsudation in das Lungenparenchym, Hyperämie und Hämorrhagien daselbst veranlaßt werden, dann macht sich eine Erschwerung der künstlichen Atembarkeit geltend, die aber in der Regel bei Hubhöhe 4—6 zu überwinden ist; Bronchospasmas und allgemeines vesikuläres Emphysem kommen unter diesen Verhältnissen nicht vor.

2) a. a. O.

3) a. a. O. S. 492f.

ferenzen nur quantitativer Art sind, bleibt zu entscheiden, weiteren Versuchen vorbehalten.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß intravasale Gerinnungen sowohl beim Schock durch Kaninchenserum als auch bei den anderen untersuchten heterologen Serumarten infolge der Hirudinisierung [1]) der Tiere ausgeschlossen waren; weder makro- noch mikroskopisch konnte bei der Untersuchung des Herzens und der Lunge Thrombose nachgewiesen werden. Wohl aber gelang das in einigen Versuchen an nicht hirudinisierten Tieren [2]) (Nr. XXXVII, XXXVIII, XXXIX, Tab. III). Das giftige Prinzip der untersuchten heterologen Sera wirkt also beim Meerschweinchen unabhängig von einer intravasalen Thrombenbildung. Wahrscheinlich wird der Kaninchenserumschock beim Meerschweinchen primär durch rasch einsetzende Lähmung der Atmung bedingt, wobei die Veränderungen innerhalb der Lungen als unterstützendes Moment mitwirken dürften. Eine ähnliche Vermutung haben auch Loeb, Strickler und Tuttle [3]) für die primäre Wirkung von Hundeserum beim Kaninchen geäußert, und auch Kusama [4]) spricht sich für eine toxische Wirkung des fremdartigen Serums auf andere lebenswichtige Organe (neben der Wirkung auf das Blut selbst) aus.

Schock durch Hammelserum.

Hier steht mir nur ein Versuch (Nr. XX, Fig. 12) zu Gebote. Das Hammelserum war durch Defibrinierung von frischem Aderlaßblut gewonnen und wurde aktiv, aber erst 10 Tage nach der Defibrinierung verwendet.

Die zweimalige Injektion von 2,5 ccm dieses Serums ergab nur starke, aber vorübergehende Verlangsamung und Erschwerung der Atmung sowie die Atemstörung überdauernde Vaguspulse (die betreffenden Kurvenabschnitte sind nicht reproduziert); erst die dritte Injektion von 5 ccm wirkte unter den aus der Fig. 12 ersichtlichen Erscheinungen letal.

Da die Trachealatmung hier nicht verzeichnet wurde, so läßt sich eine genaue Angabe über den Modus der Atemsistierung nicht machen. Aber ein Bronchialmuskelkrampf bestand auch hier nicht, die Lungen waren bereits bei Hubhöhe 3—4 künstlich ventilierbar; sie waren klein und zeigten anatomisch Hyperämie der größeren Gefäße mit anschließenden Blutungen und geringgradiger Transsudation in einzelne Alveolargebiete und Bronchien (vgl. Nr. XX, Tab. III der folgenden Mitteilung). Das Blutplasma war stark hämoglobinhaltig und wie durch eine Fällung getrübt. Die Querstreifung der Muskelfasern im Zwerchfell und im Herzen war nahezu überall normal erhalten.

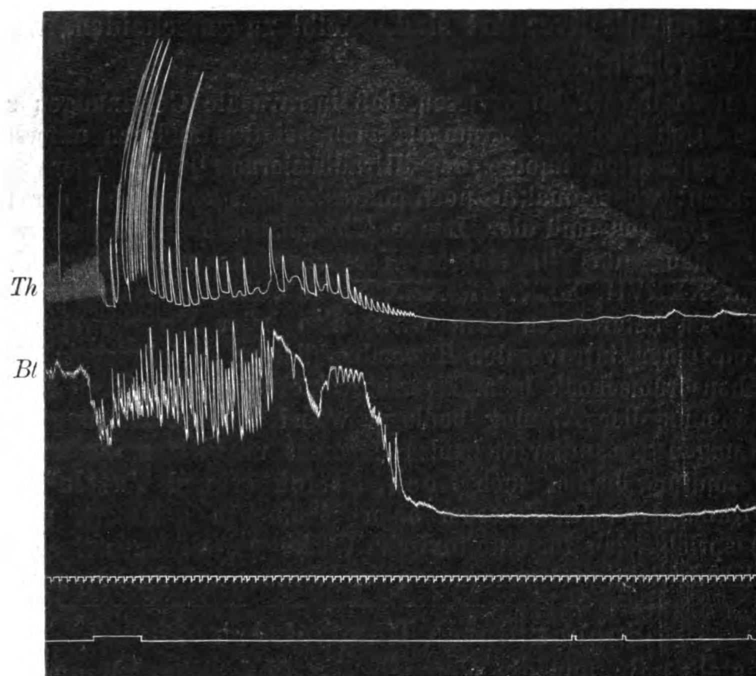
---

1) Auf die begünstigende Wirkung der Hirudinisierung für den Eintritt des Serumschockes soll bei einer anderen Gelegenheit eingegangen werden.

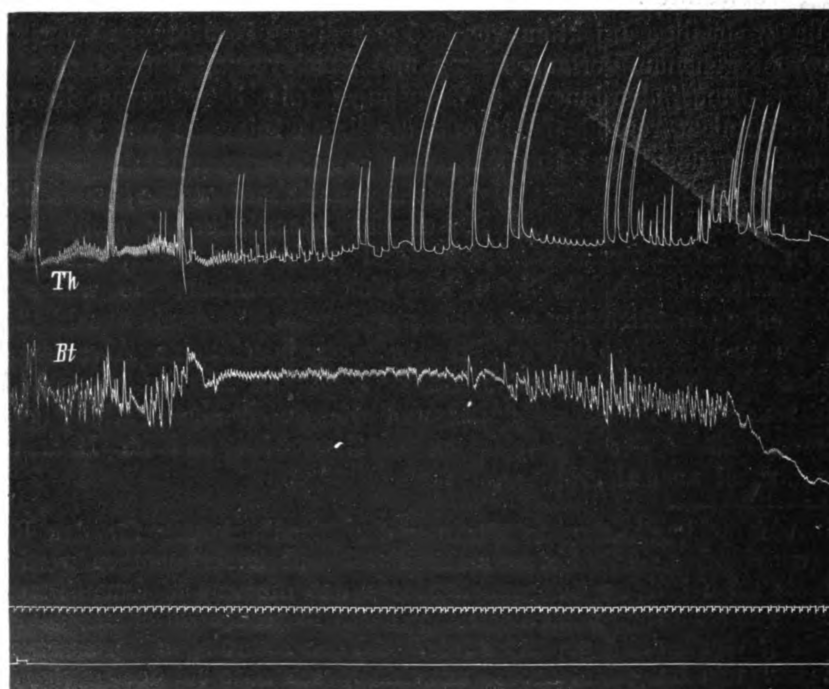
2) Es sei bei dieser Gelegenheit betont, daß die verschiedene Giftwirkung (heterologe Sera, giftige Bakteriensera, vgl. den folgenden Abschnitt) auch ohne Anwendung von Hirudin geprüft wurde. Bei den heterologen Serumarten kann dann intravasale Lungenthrombose mitwirken, was aber bei dem giftigen Bakterienserum nicht beobachtet wurde.

3) L. Loeb, Strickler und Tuttle, Virchows Arch. usw. Bd. 201, 1910, 5.

4) Kusama, Beitr. z. pathol. Anat. usw. Bd. 55, 1913, 484 f.



5 ccm Hammelser. iv. Fig. 12. K. V. 2 4 ex.
Mw. XX, 590 g. 27. XII. 12, 5 ccm Hammelserum iv.



2 ccm Rinderserum iv. Fig. 13.
Mw. XXIV, 550 g. 9. I. 13, 2 ccm elftäg. Rinderserum iv.

Gewiß liegen auch in diesem Falle genügende Unterschiede gegenüber den Erscheinungen des akuten, aktiven anaphylaktischen Schockes vor. Die Todesursache dürfte auch hier in einer rasch einsetzenden Lähmung der Atmung gelegen sein, es weist aber die Blutdruckkurve auch auf eine intensivere Schädigung des Herzens als bei der Verwendung von Kaninchenserum hin.

Schock durch Rinderserum.

Auch hier wurde Serum aus defibriniertem Blute verwendet. Zwei Versuche (Nr. XXIV, XXV) mit elf- bzw. dreizehntätigem, nicht erhitztem Serum verliefen völlig gleichmäßig. Fig. 13 gibt ein Bild dieses langsam sich entwickelnden Schockes.

Die Atmung der Tiere wurde in beiden Fällen allmählich schwächer und kleiner, während der Blutdruck bis zur Sistierung der Atmung hoch blieb und erst dann allmählich zur Nullinie absank. Die Lungen waren bei Nr. XXIV bereits bei Hubhöhe 1—2, bei Nr. XXV bei Hubhöhe 4 atembar. In beiden Fällen waren die Lungen klein, mit zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt, bei Nr. XXV stärker als bei Nr. XXIV, und im ersteren Falle bestand noch starkes hämorrhagisches Ödem und starke blutige Transsudation in Alveolen und Bronchien; in der Umgebung solcher Stellen war auch an einzelnen Stellen eine vikariierende Alveolarvergrößerung, vorhanden. Das Blutplasma war bei beiden Tieren dunkelweinrot gefärbt; die hochgradige Hämolyse dürfte als schädigendes Moment hier von Belang sein. Intravasale Thrombose war nicht nachweisbar (vgl. Tab. III der folgenden Mitteilung).

Die Unterschiede gegenüber dem akuten, aktiven anaphylaktischen Schock sind auch hier genügend gekennzeichnet.

Schock durch Antiserum.

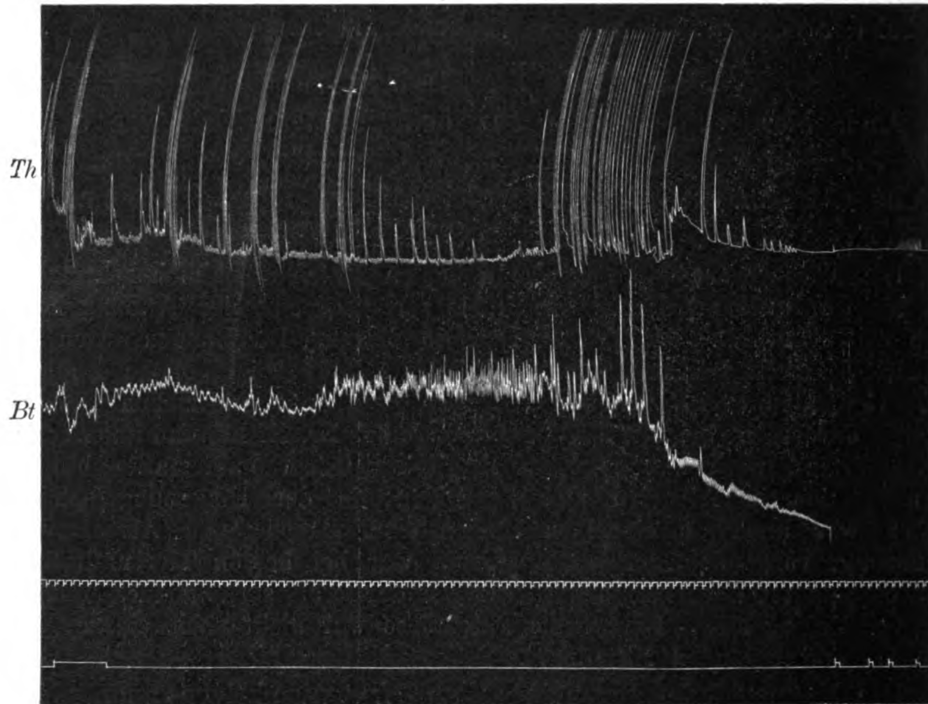
Ein Antipferde-Kaninchenserum (vgl. S. 22, Anmerkg. 1) erzeugte bloß vorübergehende Wirkungen (Fig. 11) und wurde nicht weiter geprüft.

Ein Antimeerschweinchenkomplementserum, dessen Herstellungsart in der vorausgehenden Mitteilung beschrieben wurde[1]), ergab in zwei Versuchen (Nr. XXXVIII, XXXVII) im inaktiven Zustand, ohne vorausgehende Hirudinzufuhr, Tod der Tiere durch ausgedehnte Blutgerinnungen in größeren intrapulmonalen Gefäßen (vgl. Tab. III der folgenden Mitteilung), während ein hirudinisiertes Tier (Nr. L, das in die Tab. III nicht aufgenommen wurde) eine größere Dosis des gleichen und aktiven Antiserums ohne unmittelbare Giftwirkung vertrug. Bei Versuch Nr. XXXIX (Tab. III) ist der etwas abweichende Erfolg der Injektion wahrscheinlich auf die vorausgehenden Blutentziehungen zurückzuführen.

---

1) Loewit und Bayer, dieses Archiv Bd. 69, 334. Das betreffende Kaninchen erhielt vom 18. XII. 12 bis 30. I. 13 in viertägigen Abständen 93,5 ccm frisches Meerschweinchenserum intraperitoneal und 8,5 ccm subkutan (102 ccm); es wurde am 2. II. 13 entblutet.

Dagegen erwies sich ein Antihammel-Kaninchenserum, das noch bei 1:1000 präzipitierte, und drei Wochen nach seiner Gewinnung im inaktiven Zustande am hirudinisierten Tiere (Nr. XXXIII) verwendet wurde, als unmittelbar giftig (Fig. 14).



3 ccm Antihammel-Kan.-Ser. inakt. iv. Fig. 14. K. V. 2, 3, 5 ex.

Mw. XXXIII, 390 g. 24. I. 13, 3 ccm Antihammel-Kan.-Ser. inakt. iv.

Es tritt wie beim Rinderserum (Fig. 13) ein gedehnter Schock unter ähnlichen graphischen Erscheinungen wie dort ein. Doch lag hier nur ganz geringgradige Hämolyse vor. Dagegen entwickelte sich ein hochgradiges Lungenödem mit schaumiger, bis in die Trachea aufsteigender farbloser Flüssigkeit; die Unterlappen der Lungen boten ein deutliches Volumen auctum dar, die künstliche Ventilierbarkeit war bereits bei Hubhöhe 4—5 vorhanden. Vesikuläres Emphysem und Bronchospasmus waren nicht nachweisbar, wohl aber stellenweise vikariierende Alveolenerweiterung, ferner hochgradige Überfüllung großer und kleiner Lungengefäße mit Blut, intensive Hämorrhagien und starke Transsudation in die Alveolen und Bronchien [1]) (Tab. III der folgenden Mitteilung).

Drei andere Versuche mit dem gleichen Antihammelserum (Nr. XL, XLI, XLIII [2]) ohne Mitwirkung von Hirudin ergaben nur vorübergehende

1) Über das Verhalten der Muskulatur im Zwerchfell und Herzen vgl. die folgende Mitteilung.

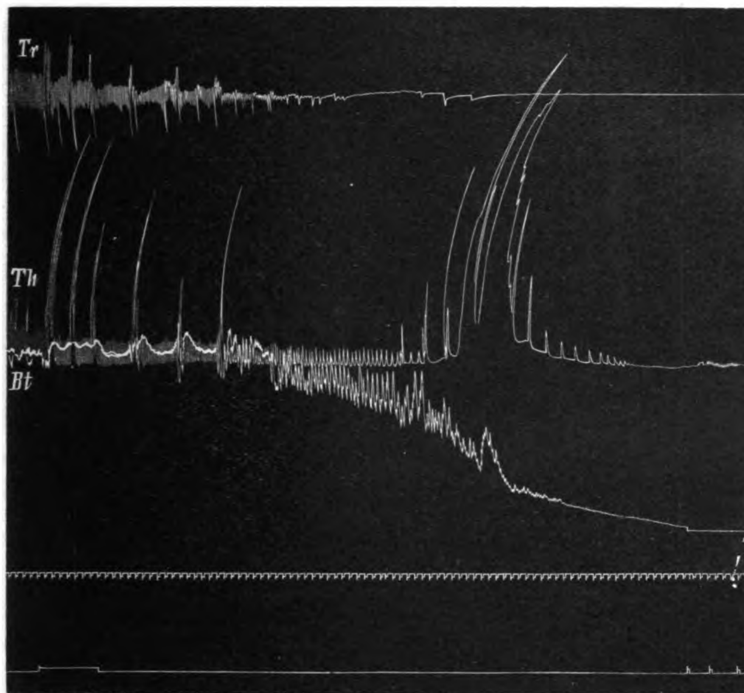
2) Nur Nr. XLIII ist in die Tab. III der folgenden Mitteilung aufgenommen.

unmittelbare Giftwirkung, doch gingen zwei von diesen Tieren (XL, XLIII) nachträglich (nach ein, bzw. vier Tagen) ein, während das dritte anderweitig verwendet wurde.

Eine Identität der Giftwirkung dieses toxischen Antihammel-Kaninchenserums mit jener eines akuten, aktiven anaphylaktischen Schockes liegt nicht vor.

Giftabspaltung aus Bakterien durch aktives Serum (»Bakterienanaphylatoxin«).

Die Giftabspaltung erfolgte aus einem frischen B. prodigiosus und aus zwei gut charakterisierten Typhusstämmen der Sammlung



4 ccm gift. Prodigiosus-Ser. iv. Fig. 15. K. V. 2 ex.

Mw. LI, 470 g. 22. II. 13, 4 ccm gift. Prodigiosus Mw.-Ser. iv.

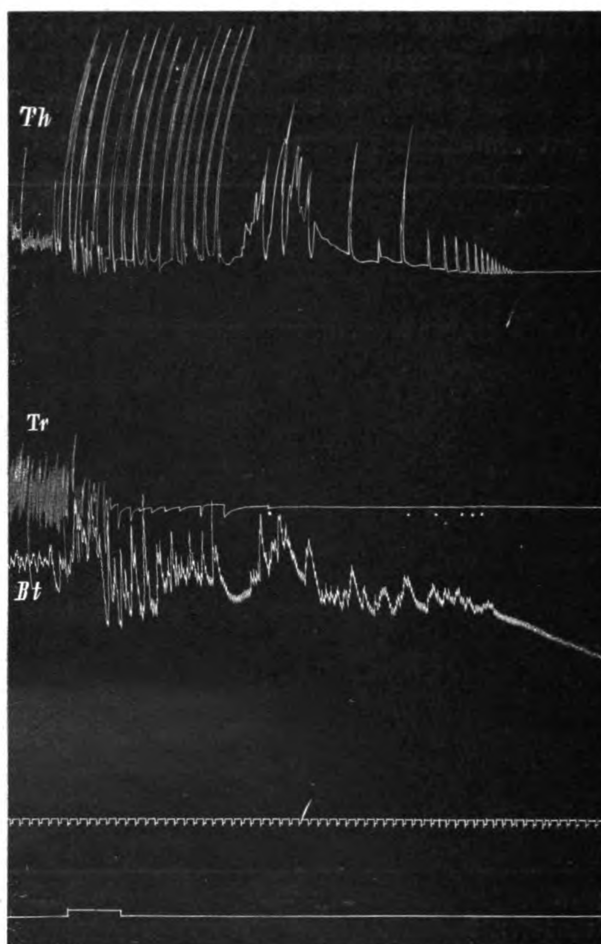
(T. Lederle, Ty. Ma) durch frisches Meerschweinchenserum nach den hierfür angegebenen Methoden [1]). Die Versuche wurden an hirudinisierten Tieren vorgenommen. Für beide Bakterienstämme genügten 2,5 bis 3 ccm des giftigen Bakterienserums nach scharfer Zentrifugierung desselbe als letale Dosis für Meerschweinchen zwischen 300—470 g Gewicht.

---

1) Vgl. Friedberger, a. a. O. 12—15, 20. Mitteilung; Miyaji, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 15, 1912, 575.

Als Typus der am Kreislauf und der Atmung eintretenden Veränderungen durch das giftige Prodigiosus- und Typhusserum sei auf die Fig. 15 und 16 verwiesen.

An beiden Blutdruckkurven fehlt die primäre Blutdrucksteigerung, ebenso wie die dyspnoische Drucksteigerung, deren Anwesenheit jedoch in anderen analogen Versuchen konstatiert werden konnte.



4 ccm gift. Typhus-Serum iv. Fig. 16.

Mw. LVII, 400 g. 1. III. 13, 4 ccm gift. Typhus Ma-Serum iv.

Das Verhalten der Atemkurve zeigt ein ganz allmähliches Abklingen der Atmung, das namentlich an den Trachealkurven (*Tr*) sehr deutlich hervortritt; in beiden Kurven kommen ähnlich wie bei Injektion frischen Kaninchenserums nach der Entwicklung der Atempause nochmals einige Spontanatmungen zustande, die in Fig. 15 deutlich kenntlich sind, in Fig. 16 treten sie in dem stark verkleinerten Photogramm schlecht hervor und sind durch weiße Punkte unter der *Tr*-Linie markiert, wo sie auf der

Originalkurve ganz deutlich sichtbar waren. Das kommt im akuten tödlichen aktiven anaphylaktischen Schock niemals vor und ist auch mit der Annahme eines Bronchospasmus als Ursache des Atemstillstandes unvereinbar. Die künstliche Ventilation gelang in Übereinstimmung damit beim Tiere Nr. LI (Prodigiosus) bereits bei Hubhöhe 2—3, beim Tiere LVII (Typhus) bei Hubhöhe 3—4 (vgl. Tab. IV der folgenden Mitteilung), bei den anderen hierher gehörigen Versuchen wurden die gleichen Verhältnisse vorgefunden.

Die Lungen wurden in den vier untersuchten Fällen klein, manchmal mit etwas geschwellten Unterlappen, befunden; bei den beiden Prodigiosustieren (XXXIV, LI, Tab. IV der folgenden Mitteilung) wurde anatomisch in den Lungen starke Hyperämie, stellenweise Blutungen, aber kein Ödem und kein Emphysem festgestellt; bei den beiden Typhustieren (XXVII, LVII) gesellte sich dazu noch starkes Ödem, das bei Nr. XXVII bluthaltig, bei Nr. LVII blutfrei war; desgleichen war auch das Blutplasma des ersten Tieres deutlich hämoglobinhaltig, das des zweiten hämoglobinfrei. Da zur Giftabspaltung in beiden Fällen differente Thyphusstämme verwendet wurden, so dürften die erwähnten Unterschiede mit diesem Umstande zusammenhängen. Bronchospasmus und Lungenemphysem war bei keinem der Tiere nachweisbar; Thrombose in den Lungengefäßen wurde nicht gefunden. Die Veränderung der Querstreifung in der Muskulatur des Zwerchfells war bei allen Tieren geringgradig, in einem Falle (Nr. XXVII) im Herzen stärker entwickelt.

Die angeführten Erscheinungen des Schockes nach der Zufuhr des giftigen Prodigiosus- und Typhusserum können allerdings nicht als identisch mit jenen des akuten, tödlichen anaphylaktischen Schockes angesehen werden; das Fehlen der diffusen Lungenblähung und des vesikulären Lungenemphysems, die im akuten aktiven tödlichen anaphylaktischen Schock so wichtige Zeichen sind, stellt vorläufig einen Unterschied der beiden Vergiftungszustände dar, dessen Abhängigkeit von quantitiven Giftdifferenzen wahrscheinlich ist, was durch spätere Untersuchungen festgestellt werden soll. Weitere Schlußfolgerungen sollen nicht früher gezogen werden, ehe nicht diese Frage einer näheren Prüfung unterzogen worden ist.

Zusammenfassung.

1. Es werden einzelne typische Erscheinungen der aktiven, akut tödlichen anaphylaktischen Vergiftung (Eiweiß-Serumanaphylaxie) beim Meerschweinchen hervorgehoben; nicht alle derselben sind gleichwertig, doch fehlt die rasch einsetzende Wirkung auf die Atmung, das rasche schockartige Sistieren derselben, der Bronchialkrampf und ein ausgebreitetes vesikuläres Lungenemphysem, sowie ein nur langsames Absterben der Herztätigkeit, welche die Atmung verhältnismäßig lange überdauert, in den rapid verlaufenden Fällen niemals. Als

pathognomonische Zeichen können aber auch diese Erscheinungen nicht gelten.

2. Eine große Reihe von mehr oder weniger schockartigen Vergiftungszuständen ist mit der akuten, aktiven anaphylaktischen Vergiftung nicht identisch. Hierher gehört die Pepton-, die β-Imidoazolyläthylamin- und die Methylguanidinvergiftung.

3. Hierher gehören ferner die Vergiftungen mit Essigsäure, Nukleinsäure, Kieselsäurehydrosol, Kupfersulfat, Sublimat, von welchen die drei ersteren sofortigen Herztod bewirken.

4. Auch die toxischen Wirkungen heterologer Normalserumarten (Kaninchen-, Hammel- und Rinderserum) und von Immunserumarten (Antipferde-, Antihammel- und Antikomplementserum), die manche äußere Ähnlichkeit ihrer Wirkung mit der anaphylaktischen Vergiftung darbieten, ebenso wie die Wirkung giftiger Bakteriensera (aus B. prodigiosus und B. typhi durch normales aktives Meerschweinchenserum gebildet) lassen mancherlei Erscheinungen der aktiven, akut tödlichen anaphylaktischen Vergiftung vermissen, was in quantitativen Differenzen begründet sein kann.

5. Solche Vergiftungen könnten allenfalls als anaphylaxieähnliche oder als anaphylaktoide bezeichnet werden. Die Bezeichnung Anaphylaxie und anaphylaktische Vergiftung sollte ausschließlich für die typischen Prozesse reserviert bleiben.

II.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.

Anaphylaxiestudien.

5. Mitteilung.

Über Muskelveränderungen bei der anaphylaktischen und der anaphylaktoiden Vergiftung des Meerschweinchens.

Von

Med. **Karl R. v. Worzikowsky-Kundratitz,**

II. Assistent des Institutes.

Mit 4 Tabellen.

Durch die Mitteilung von Beneke und Steinschneider[1]) wurde zum ersten Male die Aufmerksamkeit auf gewisse Veränderungen einzelner quergestreifter Muskeln gelenkt, die bei der anaphylaktischen Vergiftung mit großer Regelmäßigkeit konstatiert wurden. Trotzdem nun in jener vorläufigen Mitteilung der beiden Autoren eine nur kurze Beschreibung jener Veränderungen enthalten und die befolgte Methode nur kurz skizziert ist — die näheren Mitteilungen der beiden Autoren[2]) wurden mir erst später bekannt —, unterzog ich mich doch der Anregung des Instituts-Vorstandes, Herrn Professor Dr. M. Loewit, den Veränderungen der quergestreiften Muskulatur von Meerschweinchen näher nachzugehen, die im akut tödlichen aktiven Schock und bei ähnlichen schockartigen Vergiftungen zugrunde gehen, um dadurch möglicherweise Anhaltspunkte für eine etwaige Differenzierung dieser Prozesse untereinander zu gewinnen. Dabei beschränkte ich

1) Beneke und Steinschneider, Zentralblatt für allgemeine Pathologie usw. Bd. 23, 1912, 529.

2) Vgl. Em. Steinschneider, Die sessilen Rezeptoren bei der Anaphylaxie, Leipzig, Konegen 1913 und Beneke, Berichte der XVI. Tagung d. deutsch. pathol. Gesellschaft, Marburg 1913, Zentralbl. f. allgem. Pathol. usw., Bd. 24, 1913, 415.

mich ausschließlich auf die Frage, ob rein morphologisch Veränderungen der Querstreifung nachgewiesen werden können, die gesetzmäßig bei den Vergiftungen wiederkehren und eine nähere Beziehung zu den anaphylaktischen, eventuell den anaphylaxieähnlichen Vergiftungen erkennen lassen.

Zu diesem Zweck wurden kleine Muskelstücke der Versuchstiere unmittelbar nach dem Tode in Müller-Formol eingelegt, in Paraffin eingebettet und die hergestellten Schnitte in Eosin-Hämatoxylin gefärbt. Zur Untersuchung kamen stets das Herz, das Zwerchfell, der Musc. pectoralis major oder der Musc. vastus, eventuell beide; außerdem wurden stets noch die Lungen in gleicher Weise anatomisch geprüft. Das Versuchsmaterial (nach den verschiedenen Vergiftungen geordnet), sowie die erhobenen Befunde sind in den folgenden Tabellen I.—IV. zusammengestellt.

Als Kontrollen wurden die gleichen Muskelstücke von drei normalen (nur entbluteten), sowie von einem mit Hühnereiweiß sensibilisierten (aber nicht reinjizierten) Tiere in gleicher Weise untersucht. Bei allen diesen Tieren war die normale Querstreifung in allen untersuchten Muskeln vollständig erhalten. Es können allerdings auch bei diesen Tieren vereinzelte Fasern, manchmal auch mehrere nebeneinander gelegene Fasergruppen vorkommen, deren Querstreifung ein mehr verwaschenes, undeutliches, gelegentlich auch ein trübes Aussehen darbietet; sie befinden sich aber in normalen Muskeln stets in geringer Zahl und fehlen vielfach vollständig. Bei allen diesen Untersuchungen dürfen aber jene Fasern nicht berücksichtigt werden, bei welchen durch eine ungünstige Schnittrichtung oder ungünstige Lagerung die Querstreifung verdeckt oder nicht kenntlich ist. Postmortale Veränderungen der Muskulatur konnten in allen Versuchen ausgeschlossen werden, da die untersuchten Muskelstücke bei dem stets akut binnen wenigen Minuten erfolgenden Tode sofort nach dem Exitus in die Konservierungsflüssigkeit eingelegt wurden.

Am deutlichsten sind am Zwerchfell der im aktiven anaphylaktischen Schock akut eingegangenen Tiere Veränderungen der Querstreifung zu konstatieren (Tab. I, Nr. 163, 182, LIV, LV, LVIII, LXVIII). Ein Verlust der Querstreifung in allen Fasern liegt aber auch in diesem Muskel nicht vor. Vielmehr ist die Querstreifung nur in einer großen Anzahl von Fasern, meistens in der Überzahl derselben, ganz oder nahezu vollständig geschwunden und hat einem homogenen, trüben, manchmal granulierten oder scholligen Aussehen Platz gemacht, wobei die einzelnen veränderten Fasern und Faserbündel wie gequollen aussehen. Man kann hier geradezu von einer trüben Schwellung even-

tuell einer homogenen Degeneration der meisten Muskelfasern sprechen. Besonders bemerkenswert erscheinen jene Befunde, wenn die erwähnte Veränderung mitten im Verlaufe von Fasern mit gut erhaltener Querstreifung eingeschaltet ist. Von Wichtigkeit ist es aber jedenfalls, daß die genannte Veränderung stets in der Überzahl der Muskelfasern auftritt, und daß ein Verlust der Querstreifung, eventuell eine Umwandlung der quergestreiften in eine homogene Fasermasse vorliegt. Die geschilderte Veränderung wurde namentlich in jenen Fällen besonders reichlich ausgeprägt gefunden, wo schon makroskopisch deutliche Blutungen im Zwerchfell erkennbar waren.

Im Herzmuskel dieser Tiere — es wurden Teile des linken und rechten Ventrikels untersucht — wurde eine vollständige Homogenisierung der Fasern nur selten konstatiert, dagegen war hier häufiger, aber auch nicht regelmäßig, der Nachweis einer Granulierung (granuläre Degeneration) in der Überzahl, manchmal in allen Fasern möglich, durch welche die normale Querstreifung verdeckt, aber nicht vollständig geschwunden erschien. In manchen Fällen sind die Veränderungen im Herzen minder reichlich entwickelt als im Zwerchfell; in anderen ist aber gerade das Umgekehrte der Fall (Tab. I, Nr. 163).

Im Musculus pectoralis und vastus konnten gelegentlich, aber nie hochgradige Veränderungen der geschilderten Art beobachtet werden. Im Pektoralmuskel schienen die Veränderungen, wenn sie überhaupt nachweisbar waren, reichlicher als im Oberschenkelmuskel vorhanden zu sein.

Bei Vergleichung dieser Befunde mit den Angaben Steinschneiders ergibt sich der Hauptsache nach eine Bestätigung derselben, soweit es sich um das Zwerchfell handelt, die Untersuchung des Herzens wurde von Steinschneider nur in einem Falle (Nr. 24) durchgeführt. Steinschneider legt den Nachdruck auf das Auftreten der scholligen, wachsartigen Degeneration des Zwerchfelles und einiger anderer Stammesmuskeln, während in meinen Versuchen mehr der Eindruck der Homogenisierung, der Granulierung, der Trübung, eventuell der fibrillären und scholligen Degeneration der quergestreiften Fasermasse in den Vordergrund tritt, eigentliche wachsartige Degeneration aber nur selten und dann nur an vereinzelten Fasern beobachtet wurde. Hier liegen aber wahrscheinlich nur quantitative Differenzen vor, indem die auch von Steinschneider beobachtete Homogenisierung, Granulierung usw. auch von ihm nur als eine Vorstufe der definitiven wachsartigen Degeneration angesprochen wird. Wahrscheinlich spielt die Quantität des wirkenden Giftes, die Dauer der Giftwirkung bis zum Eintritt des Todes nebst anderen

individuellen Momenten für den Grad der Muskelveränderung eine sehr wichtige Rolle. was auch von Steinschneider (a. a. O. S. 12) angeführt wird. Diesbezüglich sei hervorgehoben, daß alle von mir verwendeten Versuchstiere bis auf eines (Tab. III, Nr. XLIII) akut binnen wenigen Minuten zugrunde gingen, und gerade dieses eine Tier (Nr. XLIII) zeigte die schollige und wachsartige Degeneration im Zwerchfell und Herzen reichlicher als die anderen Tiere. Auch die Differenz der von Steinschneider und von mir verwendeten Untersuchungsmethoden soll bei dieser Gelegenheit nicht unerwähnt bleiben.

Der bei Steinschneider angeführte, regelmäßig positive Muskelbefund bei der Peptonvergiftung gegenüber dem inkonstanten Befund in meinen Versuchen, dürfte vielleicht von der Beschaffenheit des verwendeten Peptons abhängen, während die Differenz bei den β-Imidoversuchen wahrscheinlich wieder nur quantitativer Natur ist, da ich stets nur 1—2 ccm einer Stammlösung 1:1000 verwendete.

Was nun die von Steinschneider angeführte, mehr oder minder reichliche Leukocytenansammlung zwischen und in den degenerierten Muskelfasern anbelangt, so muß ich bemerken, daß in meinen Versuchen nur vereinzelte leukocytäre Elemente nachweisbar waren, und auch diese konnten gelegentlich ganz fehlen, so daß bei reichlicher homogener oder körniger Degeneration gar keine Leukocyten im Muskelgewebe nachgewiesen werden konnten. Ob diese Differenz mit der verschiedenen Stufe der erzielten Degeneration in den beiderseitigen Versuchen, bzw. mit der verschiedenenen Dauer und Intensität der Giftwirkung oder von anderen individuellen Verhältnissen abhängt, vermag ich vorläufig nicht zu entscheiden.

Bei den in der Tab. II zusammengestellten und in der gleichen Weise untersuchten Vergiftungen waren im Zwerchfell und im Herzen im wesentlichen normale Verhältnisse nachweisbar, nur bei der Pepton- und Imidovergiftung wurde, wenn auch nicht regelmäßig, namentlich im Zwerchfell eine ziemlich starke Homogenisierung (ev. Granulierung) der Fasern nachgewiesen. Eine Gesetzmäßigkeit dieses Befundes ließ sich jedoch an mehreren, nicht in den Tabellen aufgenommenen Fällen nicht feststellen.

Für die in Tab. IV vereinigten Fälle, bei welchen giftige Bakteriensera, das sogenannte »Bakterien-Anaphylatoxin«, zur Anwendung kamen, ließ sich nachweisen, daß die erwähnten Veränderungen der Querstreifung an den Muskelfasern des Herzens und des Zwerchfelles in der Regel an mehr oder weniger zahlreichen Elementen, wenn auch niemals in jener Menge wie bei den im akuten aktiven Anaphylaxieschock verendeten Tieren, vorhanden waren.

Auch bei den akut zum Tode führenden Vergiftungen mit Normal- und Antiserum (Tab. III) liegen die Verhältnisse ganz analog, nur in vereinzelten Fällen (Nr. XXXVI Herz) wurde eine sehr hochgradige Degeneration, wie beim typischen Anaphylaxieschock beobachtet. Individuelle Verhältnisse der Widerstandsfähigkeit gegen das Gift, vielleicht auch quantitative Giftdifferenzen, dürften hier für die wechselnde Wirkung des Giftes maßgebend sein. Die hochgradigen Veränderungen der Querstreifung, die im Versuche XLIII angemerkt sind, kommen hierbei nicht in Betracht, da es sich dabei nicht um einen ganz eindeutigen, jedenfalls aber um einen Versuch mit einem mehr chronischen Verlauf der Vergiftung handelt.

Das Resultat der vorliegenden Untersuchung kann dahin zusammengefaßt werden, daß die geschilderten, degenerativen Veränderungen in der Muskulatur des Zwerchfells und des Herzens keine dem akut tödlichen anaphylaktischen Schock allein zukommende Erscheinung darstellen, sondern daß diese Veränderungen, wenn auch in geringerem Grade, bei anderen der »Eiweißvergiftung« nahestehenden Prozessen vorhanden sein können. Nur die Intensität der Veränderungen scheint für die typische Anaphylaxievergiftung charakteristisch zu sein, worüber noch weitere Untersuchungen erforderlich sind. Man wird vorläufig an die Wirkung einer abnormen umsetzenden Tätigkeit in den Muskeln infolge intensiver motorischer Erregung derselben (Krämpfe) und infolge gleichzeitigem Sauerstoffmangel (Wells[1]) für sich allein, oder daneben an eine spezifische Giftwirkung als Ursache der geschilderten Muskelveränderungen denken können, wenn auch zahlreiche Tiere (Tab. II, Nr. 179, XLIV, XXXI, LVI, LXIII) dieselben entweder gar nicht, oder doch nur in geringerem Grade (Tab. III, Nr. LX, LXI, LXVI; Tab. IV, Nr. XXXIV, LI, LVII) als die dem typisch anaphylaktischen, akuten Schock erlegenen Tiere darbieten (Tab. I), da bei allen Tieren hochgradige Krämpfe und Erstickung neben einer Giftwirkung als Todesursache in Betracht kommen. Es liegt nahe daran zu denken, die erwähnten anatomischen Veränderungen im Herzen und Zwerchfell beim akut tödlichen, aktiven anaphylaktischen Schock mit den funktionellen Störungen dieser Organe bei dieser Vergiftung in Zusammenhang zu bringen[2]).

---

1) Wells, Journ. of experim. Med. Bd. 11, 1909, 1; Zentralbl. f. allgem. Pathologie usw. Bd. 23, 1912, 945.

2) Vgl. die Angabe von Auer, (Zentralbl. f. Physiologie Bd. 26, 1912, 364 und Bd. 27, 1913, 1 über Veränderungen des Herzens bei im Schock eingegangenen Kaninchen.

Tabelle I. Aktiver akut tödlicher

Meerschweinchen, vorbehandelt	Zwerchfell	Herz	Blutplasma
Nr. 163, 370 g. 9. X.—15. X. 1912, vorbehandelt mit Hühnereiweiß 1 : 20, subkutan.	Manche Fasern mit guter Querstreifung, zumeist jedoch fehlend oder getrübt, granuliert, manche Fasern wie mit Sprüngen durchsetzt, Blutungen.	Querstreifung nahezu überall geschwunden, wenige normale Fasern.	Hb. frei, gerinnt verspätet.
Nr. 182, 330 g. 3. XII.—11. XII. 12, vorbehandelt mit H.-Eiweiß 1 : 20, subkutan.	Querstreifung zumeist fehlend, oft granuliert oder homogen, stellenweise gut kenntlich, sehr blutreich, fibrillärer Zerfall, Blutungen.	Wie vorausgehend.	Wie vorausgehend.
Nr. LIV, 330 g. 25. II.—4. III. 1913, vorbehandelt mit H.-Eiweiß 1 : 20, subkutan.	Querstreifung mehrfach intakt, an der Überzahl fehlend, granuliert oder verwaschen, hier und da scholliger und fibrillärer Zerfall.	Wie am Zwerchfell, außerdem homogene Fasern, zahlreiche Blutungen.	Hb. frei, gerinnt verspätet.
Nr. LV, 420 g. 25. II.—4. III. 13, vorbehandelt wie LIV.	Wie vorausgehend; außerdem starke Hyperämie und Blutungen.	Viele Fasern normal, ebensoviele homogen oder granuliert.	—
Nr. LXIX, 360 g. 17. III.—25. III. 13, vorbehandelt mit Pferdeserum, subkutan.	Querstreifung nahezu überall verschwunden, stellenweise verwaschen; Hyperämie und starke Blutungen, wenige wachsartige Fasern.	Querstreifung vielfach geschwunden, vielfach nur angedeutet, verwaschen, granuliert oder homogen, stellenweise erhalten; Blutungen.	Hb. frei.
Nr. LXVIII, 450 g. 17. III.—25. III. 13, vorbehandelt mit Pferdeserum.	Querstreifung nur an wenigen Fasern intakt, meist homogene, getrübte Fas., schwache Blutungen.	Querstreifung stellenweise erhalten, aber getrübt, vielfach nur getrübte homogene oder granulierte Fasern; Blutungen fehlen.	Hb. frei.

anaphylaktischer Schock.

Musculus Pectoralis (P) Vastus (V)	Lunge	Anmerkung
V. Querstreifung erhalten, getrübt.	Stark balloniert, blaß rötlich, einzelne oberfl. Blutpunkte, blutreich, kein Ödem, atembar bei H. 8—9[1]); reines vesikuläres Emphysem.	2. XI. 12 iv. Injektion von 1 ccm H.-Eiweiß 1:10, mit Hirudin; akuter † Schock, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
Wie vorausgehend.	Stark balloniert, blaß rötlich, keine Blutungen, blutreich, kein Ödem, atembar bei H. 10[1]); einzelne Bronchien hochgradig verengt, reines vesikul. Emphysem.	8. I. 13 iv. Injektion von 1 ccm H.-Eiweiß 1:10, ohne Hirudin; akuter † Schock, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
P. u. V. Querstreifung nahezu überall erhalten, getrübt.	Stark balloniert, blaß rötlich, geringe Blutungen, kein Ödem blutreich, atembar bei H. 8; reines vesikul. Emphysem; größere Blutgefäße stark gefüllt, Bronchien hochgradig verengt.	20. III. 13 Reinjektion iv. von 1 ccm H.-Eiweiß 1:10, ohne Hirudin; akuter † Schock, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
P. u. V. wie vorausgehend.	Stark balloniert, punktförmige Blutungen, blaß rötlich, kein Ödem, atembar bei H. 8; vesikul. Emphysem, größere Blutgefäße stark gefüllt, einzelne Bronchien hochgradig verengt.	21. III. 13 Reinjektion iv. von 1 ccm H.-Eiweiß 1:10, ohne Hirudin; akuter † Schock, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
P. u. V. wie vorausgehend.	Stark balloniert, keine Blutungen, blaß rötlich, kein Ödem, atembar bei H. 8; reines vesikul. Emphysem, größere Blutgefäße stark gefüllt, Bronchien stark verengt.	5. IV. 13 Reinjektion iv. von 0,5 Pferdeserum, mit Hirudin; akuter † Schock, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
P. u. V. Querstreifung zumeist erhalten, getrübt.	Lunge stark balloniert, blaß rötlich, atembar bei H. 10; starkes vesikul. Emphysem, einz. Bronch. kontrahiert, stellenweise Transsudation, keine Blutungen.	18. IV. 13 Reinjektion iv. von 0,5 Pferdeserum, mit Hirudin; akuter † Schock, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.

1) Bezieht sich auf die Hubhöhe des großen Heringschen Respirationsapparates.

Tabelle II. Akut tödlicher Schock

Meerchweinchen. Giftsubstanz	Zwerchfell	Herz	Blutserum
Nr. XXI, 530 g. 3. I. 13, 1 ccm β-Imido 1 : 1000 iv.	Querstreifung vielfach erhalten, kleine Blutungen; viele Fasern homogen.	Wie Zwerchfell; Gefäße stark gefüllt, Blutungen.	Schwach Hb.-haltig.
Nr. LII, 475 g. 24. II. 13, 1 ccm β-Imido 1 : 1000 iv.	Wie vorausgehend.	Wie vorausgehend.	—
Nr. XXVIII, 360 g. 2 ccm Peptonlösung, 10%, iv. 16. I. 13.	Querstreifung nahezu überall geschwunden, homogen, stellenweise Blutungen.	Querstreifung wie im Zwerchfell.	Blut flüssig, Plasma farblos.
Nr. XLV, 320 g. 2 ccm Peptonlösung 10%, iv. 15. II. 13.	Querstreifung vielfach erhalten, vielfach jedoch verwaschen, getrübt.	Querstreifung vielfach erhalten, viele Fasern granuliert, getrübt, Gefäße stark gefüllt.	Plasma Hb.-frei.
Nr. XXII, 600 g. Sukzessive iv. Injektion von 0,11 g Methylguanidinchlorhydrat 1 : 100 (La Roche).	Querstreifung nahezu überall erhalten.	Querstreifung nahezu überall erhalten.	Plasma Hb.-frei.
Nr. 178, 325 g. 1 ccm 10% Nukleinsäurelösung (aus Hefe) iv. 31. XII. 12.	Querstreifung nahezu überall erhalten; wenige Fasern homogen.	Fasern vielfach wie granuliert, getrübt, wenige Fasern homogen; Blutungen.	Blut flüssig, Plasma schwach Hb.-haltig.
Nr. 179, 395 g. 0,2 ccm 1/2 verd. Essigsäure, iv. 30. XII. 12.	Querstreifung sehr gut erhalten, stellenweise gequollen, leicht granuliert.	Querstreifung sehr gut erhalten, stellenweise getrübt.	Blut gerinnt verspätet; Plasma stark Hb.-haltig.

bei verschiedenen Giftsubstanzen.

Musculus Pectoralis (P) Vastus (V)	Lunge	Anmerkung
V. Querstreifung intakt.	In allen Lappen hochgradig balloniert, blaß, schwaches Ödem, nicht atembar bei H. 12; reines vesikuläres Emphysem, Bronchien kontrahiert.	Ohne Hirudin; sofortig. † Schock, Brustmuskeln schwach, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
Wie vorausgehend.	In allen Lappen hochgradig balloniert, kein Ödem, atembar bei H. 11; reines vesikuläres Emphysem, Bronchien hochgradig kontrahiert.	Wie vorausgehend.
Querstreifung normal.	Hochgradig balloniert, kein Ödem, nicht atembar bei H. 12; reines vesikuläres Emphysem, einzelne Bronchien stark kontrahiert, Blutungen.	Ohne Hirudin; sofortig. † Schock, Brustmuskeln schwach, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
V. Querstreifung normal.	Hochgradig balloniert, atembar bei H. 12; reines vesikuläres Emphysem, einzelne Bronchien stark kontrahiert.	Ohne Hirudin; sofortig. † Schock, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
V. Querstreifung erhalten.	Lungen klein, atembar bei H. 2; außer Hyperämie keine Veränderungen.	Mit Hirudin; kein Schock, allmählicher Atemtot; Bauchhöhle und Darm nicht hyperämisch.
—	Lungen klein, atembar bei H. 2; kein Emphysem, Blutungen.	Mit Hirudin; plötzl. † Schock, Darm und Bauchhöhle hyperämisch.
V. Querstreifung intakt	Lungen stark balloniert, atembar bei H. 10; schwaches Ödem, starkes Emphysem mit Transsudation, einzelne Bronchien kontrahiert, stellenweise Blutungen und Hyperämie.	Mit Hirudin; plötzl. † Schock, Brustmuskeln und Darm nicht hyperämisch.

Fortsetzung

Meerschweinchen. Giftsubstanz	Zwerchfell	Herz	Blutserum
Nr. LIX, 400 g. 3. III. 13 2 ccm $HgCl_2$ iv. 0,1 Mol. = 2,7 %.	Querstreifung meist intakt, an einzelnen Stellen homogen, Blutungen.	Wie Zwerchfell.	Plasma stark Hb.-haltig.
Nr. XLIV, 460 g. 14. II. 13 iv. 2 ccm $Si(OH)_4$ 0,7 %.	Querstreifung nahezu überall erhalten.	Querstreifung nahezu überall erhalten, vielfach granuliert, starke Hyperämie.	Plasma deutlich Hb.-haltig.
Nr. LIII, 360 g. 25. II. 13 iv. 2 ccm $Si(OH)_4$ 0,7 %.	Querstreifung vielfach sehr gut erhalten, einzelne homogene Fasern.	Querstreifung nahezu überall erhalten, einzelne granulierte Fasern, Hyperämie.	Blut gerinnt rasch, Serum Hb.-haltig.
Nr. XXXI, 400 g. 21. I. 13 iv. 0,5 ccm $CuSO_4$, 0,1 Mol. = 1,6 %.	Querstreifung nahezu überall erhalten, Blutungen.	Wie im Zwerchfell.	Plasma schwach Hb.-haltig, grünlich.
Nr. LVI, 430 g. 26. II. 13 iv. 0,5 ccm $CuSO_4$, 0,1 Mol. = 1,6 %.	Wie Nr. XXXI.	Wie Nr. XXXI.	Wie Nr. XXXI.
Nr. LXIII, 330 g. 10. III. 13 iv. 1 ccm Essigäther.	Querstreifung zumeist normal, hier und da homogen.	Querstreifung zumeist normal.	Plasma Hb.-haltig.

zu Tabelle II.

Musculus Vastus (V), Pectoralis (P)	Lunge	Anmerkung
V. Querstreifung intakt.	Lungen klein, atembar bei H. 2; kein Emphysem, starke Hyperämie und Blutungen.	Mit Hirudin; plötzlicher ÷ Atemschock, Brustmuskeln und Darm nicht hyperämisch.
V. Querstreifung intakt.	Lunge klein, Unterlappen etwas geschwellt, atembar bei H. 3—4; kein Emphysem, starke Hyperämie, Transsudation und Blutungen.	Mit Hirudin; plötzlicher ÷ Herzschok, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
V. Querstreifung intakt.	Lungen klein, sehr blutreich, atembar bei H. 2; starke Hyperämie, Gerinnungen in einzelnen Gefäßen.	Ohne Hirudin; Herz- und Atemschock, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm stark hyperämisch.
V. Querstreifung intakt.	Lungen groß, geschwellt, stark hämorrhagisch, atembar bei H. 10; stellenweise starkes Emphysem, an anderen Stellen überwiegt Hämorrhagie und Transsudation.	Mit Hirudin; sofortiger Herzschock, Muskeln, Darm und Bauchhöhle nicht hyperämisch.
Wie Nr. XXXI.	Lungen sehr stark gedunsen, atembar bei H. 11—12; sonst wie XXXI, einzelne Bronchien stark kontrahiert, in XXXI ebenso.	Wie Nr. XXXI.
V. Querstreifung intakt.	Lungen stellenweise gebläht, stark hyperämisch, hochgradiges Ödem, atembar bei H. 5—6; stellenweise an den Randpartien vikariierendes Emphysem, hochgradige Transsudation, Bronchien vielfach mit zellenreichem Transsudat erfüllt.	Mit Hirudin; sofortiger Herztod und starkes Lungenödem, Brustmuskeln und Darm hyperämisch, Bauchhöhle nicht hyperämisch.

Tabelle III. Normal-

Meerschweinchen. Serumart[1])	Zwerchfell	Herz	Blut
Nr. XVIII, 350 g. 23. XII. 12, intravenös 3 ccm frisches zweitäg. Kaninchenserum, aktiv.	Querstreifung vielfach intakt, zahlreiche Fasern homogen, getrübt, fibrillär zerklüftet, sehr blutreich, Blutungen.	Wie Zwerchfell.	Schwach Hb.-haltig.
Nr. XIX, 350 g. 24. XII. 12, iv. 3 ccm dreitäg. Kaninchenserum, aktiv.	Wie bei Nr. XVIII.	Wie bei Nr. XVIII.	Wie bei Nr. XVIII.
Nr. XXXVI, 365 g. 1. II. 13, iv. 3 ccm frisch. eintäg. Kaninchenserum, inaktiv.	Querstreifung nahezu überall erhalten, vereinzelte homogene trübe Fasern, Blutungen.	Querstreifung nur in wenigen Fasern erhalten, in der Überzahl granuliert oder homogen, sehr blutreich.	Schwach Hb.-haltig.
Nr. LX, 400 g. 5. 3. 13, iv. 1,5 ccm frisch. eintäg. Kaninchenserum, aktiv.	Querstreifung nahezu überall erhalten, aber stark getrübt.	Wie Zwerchfell.	Hb.-frei.
Nr. LXI, 370 g. 6. III. 13, iv. 2 ccm zweitäg. Kaninchenserum, inaktiv.	Wie Nr. LX.	Wie Nr. LX.	Hb.-frei.
Nr. LXVI, 320 g. 14 III. 13, iv. 5 ccm Pferdeserum, dann 4 ccm akt. Kaninchenserum, zweitägig.	Querstreifung nahezu überall erhalten.	Wie Zwerchfell.	Hb.-frei.
Nr. XX, 590 g. 27. XII. 12, iv. 5 ccm Hammelserum, zehntägig, nicht erhitzt (defibr.).	Querstreifung an der Überzahl der Fasern erhalten, Hyperämie u. Blutungen, einzelne homog., trübe Fasern.	Querstreifung nahezu überall erhalten, stellenweise verwaschen, granuliert, getrübt, Hyperämie u. Blutgn.	Stark Hb.-haltig und trüb.

1) Gerinnungsserum.

und Antiserum.

Musculus Vastus (V), Pectoralis (P)	Lunge	Anmerkung
Querstreifung nahezu überall intakt.	Schwach geschwellt, atembar bei H. 3—4; starke Hyperämie, einzelne Hämorrhagien, deutliche Transsudation, Bronchien offen, stellenweise vikariierendes Emphysem.	Sofortiger † Schock, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm hyperämisch, mit Hirudin.
Wie bei Nr. XVIII.	Unterlappen etwas geschwellt, atembar bei H. 4—5; sonst wie bei Nr. XVIII.	Wie bei Nr. XVIII.
Wie bei Nr. XVIII.	Unterlappen schwach geschwellt, atembar bei H. 2; stellenweise Hyperämie, Hämorrhagie und Transsudation, Bronchien offen.	Sofortiger Schock, nach weiteren 2 ccm Herz- und Atemtod, schwache Hyperämie von Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm, mit Hirudin.
Wie bei Nr. XVIII.	Unterlappen schwach geschwellt, atembar bei H. 3; sonst wie bei Nr. XXXVI.	Mit Hirudin, sofortiger † Schock, starke Hyperämie von Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm.
Wie bei Nr. LX.	Wie bei Nr. LX. Transsudation und Blutungen etwas stärker.	Wie bei Nr. LX.
Querstreifung nahezu überall intakt.	Starke Schwellung in allen Lappen, starkes Ödem, atembar bei H. 5—6; hochgradige Hyperämie und Hämorrhagien, stellenweise Transsudation und vikar. Emphysem; blutiges Transsudat in manchen Bronchien, sonst Bronchien frei.	Mit Hirudin, sofortiger † Schock nach Kaninchenseruminjektion, Hyperämie in Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm.
V. Querstreifung intakt.	Klein, hämorrhagisches Ödem, atembar bei H. 3—4; kein Emphysem, Hyperämie, Blutungen, Transsudation, in den offenen Bronchien öfter blutiges Transsudat.	Mit Hirudin; langsamer Atemschock, Hyperämie der Brustmuskeln, Bauchhöhle und des Darmes.

Fortsetzung zu

Meerschweinchen. Serumart[1])	Zwerchfell	Herz	Blut
Nr. XXIV, 550 g. 9. I. 13, iv. 2 ccm Rinderserum, (defibr.), elftägig, nicht erhitzt.	Wie bei Nr. XX.	Wie bei Nr. XX.	Dunkelrot.
Nr. XXV, 355 g. 10. I. 13, iv. 4,5 ccm Rinderserum, (defibr.) zwölftägig, nicht erhitzt.	Wie bei Nr. XXIV.	Wie bei Nr. XXIV.	Dunkelrot.
Nr. XXXIII, 390 g. 23. I. 13, iv. 3 ccm Antihammel-Kaninchenserum, 13tägig, inaktiv.	Querstreifung, an sehr vielen Fasern intakt, viele getrübt, homogen oder granuliert, kleine Blutungen.	Wie Zwerchfell, außerdem Hyperämie und Blutungen.	Schwach Hb.-haltig.
Nr. XXXVII, 470 g. 3. II. 13, iv. 3,5 ccm Antikomplement-Kaninchenserum, eintägig, inaktiv.	Wie bei Nr. XXXIII.	Wie bei Nr. XXXIII.	Verspätete Gerinnung, schwach Hb.-haltig.
Nr. XXXVIII, 510 g. 4. II. 13, iv. 1,0 ccm Antikomplement-Kaninchenserum, zweitägig, inaktiv.	Wie bei Nr. XXXIII.	Wie bei Nr. XXXIII.	Wie Nr. XXXVII.
Nr. XXXIX, 570 g. 7. II. 13, iv. 4,5 ccm Antikomplement-Kaninchenserum, fünftägig, inaktiv.	Wie bei Nr. XXXIII.	Wie bei Nr. XXXIII.	Wie bei Nr. XXXVII.
Nr. XLIII, 300 g. 13. II. 13, iv. 4 ccm inaktiv. Pferdeserum + 4 ccm inakt. Antihammel-Kaninchenserum; das Gemenge 1/2 St. bei 37°.	Querstreifung nahezu überall verschwunden, homogene und getrübte Fasern, Hyperämie und Blutungen reichlich, scholliger und wachsartiger Zerfall.	Wie Zwerchfell.	—

1) Gerinnungsserum.

Tabelle III.

Musculus Vastus (V), Pectoralis (P)	Lunge	Anmerkung
Wie bei Nr. XX.	Klein, Unterlapp. etw. geschwellt, atembar bei H. 2; zahlreiche diff. Blutgn., Ödem, in d. offenen Bronchien blutige Massen, hier u. da vikariierende Alveolarerweiterg.	Mit Hirudin, langsames Erlöschen der Atmung, Bustmuskeln und Bauchhöhle schwach, Darm stark hyperämisch.
Wie bei Nr. XXIV.	Klein, nicht geschwellt, atembar bei H. 3—4; Plättchenablagerung in einzelnen größeren Gefäßen. Sonst wie bei Nr. XXIV.	Wie Nr. XXIV.
V. Querstreifung intakt.	Unterlappen geschwellt, schaumiges Ödem, atembar bei H. 4—5; kein Emphysem, stellenweise hochgrad. Hyperämie, Blutgn. u. Transsudation, Bronchien offen.	Mit Hirudin; sofortiger † Schock mit Lungenödem, Brustmuskeln nicht hyperämisch, Bauchhöhle und Darm deutlich hyperämisch.
V. Querstreifung intakt.	Wie bei Nr. XXXIII. In vielen großen Gefäßen Blutgerinnung kenntlich. Einzelne Bronchien mit bluthaltigen Massen gefüllt.	Ohne Hirudin; sonst wie Nr. XXXIII.
Wie Nr. XXXVII.	Wie bei Nr. XXXVII.	Wie bei Nr. XXXVII.
Wie Nr. XXXVII.	Wie bei Nr. XXXVII. Lunge atembar bei H. 2—3; hochgradige Hyperämie.	Ohne Hirudin; vor der Antikomplementseruminjektion wurden drei Blutentziehungen à 2—3 ccm vorgenommen; langsamer Atemschock nach der Injektion; sonst wie XXXIII.
V. nahezu alle Fasern homogen.	Unterlappen geschwellt, diffus gerötet, oberflächliche Blutungen, Ödem, kein Emphysem, hochgradige Hyperämie, starke Blutungen und Transsudation; Bronchien stellenweise mit bluthaltigen Massen gefüllt, sonst offen.	Ohne Hirudin; Tod 20 Stunden nach der Injektion, Sektion eine Stunde post mortem; Muskeln, Bauchhöhle und Darm hyperämisch.

Tabelle IV. Akuter tödlicher Schock durch giftiges Bakterienserum (»Bakterienanaphylatoxin«).

Meerschweinchen. Giftiges Serum	Zwerchfell	Herz	Blutplasma	Musculus Vastus (V.) u. Pertoralis (P.)	Lungen	Anmerkung
Nr. XXVII, 350 g. 14. I. 13, iv. 3 ccm giftiges Serum durch Bac. typhi L.	Querstreifung nahezu überall erhalten, Hyperämie, Blutungen, Sprünge u. Schollen an einzelnen Stellen vorhanden.	Querstreifung nahezu überall geschwunden; getrübte, homogene u. granul. Fasern, Hyperämie u. Blutungen.	schwach Hb.-haltig	Querstreifung intakt	Unterlappen etw. geschw.; atembar bei H. 3—4, starkes, blutiges Ödem. Kein Emphysem, hochgradige Hyperämie. Blutungen u. Transsudation, Bronchien offen.	Mit Hirudin; sofortiger ÷ Schock, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm nicht hyperämisch.
Nr. XXXIV, 430 g. 27. I. 13, iv. 4 ccm giftiges Serum durch Bac. prodigiosus.	Querstreifung vielfach erhalten, viele Fasern homogen od. granuliert, Blutungen, sonst wie Nr. XXVII.	Wie Zwerchfell, hochgrad. Hyperämie u. Blutungen.	Hb.-frei	Querstreifung intakt	Unterlappen etw. geschw., atembar bei H. 3—4; sehr blutreich, hochgradige Hyperämie u. Blutungen, alveoläre Struktur vielfach durch zellenreiches Transsudat verwischt.	Mit Hirudin; sofortiger ÷ Schock, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm deutl. hyperämisch.
Nr. LI, 470 g. 22. II. 13, iv. 4 ccm giftiges Serum durch Bac. prodigiosus.	Wie Nr. XXXIV.	Wie Nr. XXXIV.	Wie Nr. XXXIV	Wie Nr. XXXIV	Unterlappen etw. geschw, atembar bei H. 2—3. Sonst wie Nr. XXXIV.	Wie Nr. XXXIV.
Nr. LVII, 400 g. 1. III. 13, iv. 4 ccm giftiges Serum durch Bac. typhi Ma.	Querstreifung vielfach erhalten, stellenweise homogen, trüb oder granuliert, Blutungen.	Wie Zwerchfell.	Hb.-frei	Querstreifung intakt	Lungen klein, atembar bei H. 3—4, deutliches Ödem; kein Emphys., hochgrad. Hyperämie, Blutungen u. Transsudation, Bronchien offen.	Mit Hirudin; sofortiger ÷ Schock, Brustmuskeln, Bauchhöhle und Darm schwach hyperämisch.

III.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Straßburg i. E.
(Vorstand: Professor Dr. Erich Meyer.)

Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem.

Von

Paul Jungmann und **Erich Meyer.**

Einleitung.

Die Tätigkeit der Niere ist in weitem Umfange unabhängig von dem Einfluß des Nervensystems. Wissen wir doch, daß auch eine von ihren Nerven getrennte Niere ihre wesentlichen Funktionen noch erfüllen kann. Maßgebend für die Zusammensetzung des Harns ist in erster Linie die chemische Beschaffenheit des zugeführten Blutes, seine Durchströmungsgeschwindigkeit, und in bestimmten Grenzen der Blutdruck.

Wir wissen nun aber sowohl aus klinischen als aus experimentellen Beobachtungen, daß nervöse Einflüsse die Größe der produzierten Harnmenge bestimmen, und da der einwandfreie Nachweis sekretorischer Nerven bisher nicht gelungen ist, mußte man annehmen, daß die Wirkung des Nervensystems sich nur auf die Vasomotoren der Niere erstreckt, ihre Weite beeinflußt und damit die Durchströmungsgeschwindigkeit ändert.

Dieser Annahme entsprechend hat man auch die experimentellen Polyurien immer auf vasomotorische Ursachen zurückgeführt.

Der erste, der nach Verletzung des Zentralnervensystems eine Vermehrung der Harnmenge beobachtete, war Claude Bernard. Er fand im Anschluß an die Entdeckung des Zuckerstichs, daß es gelingt, durch eine Piqûre der Medulla oblongata zwischen Acusticus- und Vaguskern eine Polyurie ohne Zuckerausscheidung hervorzurufen;

später hat man ähnliche Wirkungen auch im Anschluß an die Läsion anderer Stellen des Nervensystems auftreten sehen.

So berichtet Bechterew[1]), durch Reizung der inneren Teile der vorderen Abschnitte des Gyrus sigmoideus bzw. des Gyrus praecruciatus beim Hunde Steigerung der Harnsekretion gesehen zu haben. Der Einfluß der Reizung erwies sich dabei als ein gekreuzter, da nur auf der entgegengesetzten Seite die Harnmenge anstieg, während sie auf der gleichen, solange der Versuch dauerte, eher vermindert war. Aschner[2]) hat vor kurzem mitgeteilt, daß auch eine Verletzung des Zwischenhirns in der Gegend des Thalamus opticus eine, allerdings erst nach zwei bis drei Tagen auftretende Polyurie zur Folge hat. Eckhard[3]) hat vom Kleinhirn aus Polyurien erzeugen können, und G. Vinci[4]) beschreibt ein Harnsekretionszentrum im Rückenmark zwischen dem dritten und vierten Halswirbel.

Die eingehendste Bearbeitung hat die vom vierten Ventrikel ausgehende Polyurie gefunden. In einer großen Reihe systematischer Versuche hat Eckhard die Art und Weise ihres Ablaufs zu bestimmen versucht und vor allem als erster nach einem Zusammenhang mit den peripheren Nerven der Niere, dem Splanchnicus und Vagus gesucht. Ein klinisches Interesse hat die Frage dadurch erhalten, daß man bei gewissen Fällen von Diabetes insipidus Veränderungen im vierten Ventrikel fand. Kahler[5]), dem wir übrigens die erste genauere Lokalisation der Polyurie erzeugenden Stelle verdanken, gelang es dann, bei Kaninchen durch Ätzung dieser Stelle mit Silbernitrat auch chronische Polyurien hervorzurufen, und er ging so weit, darin eine experimentelle Analogie zum menschlichen Diabetes insipidus zu sehen. Nach unserem heutigen Urteil büßen Kahlers Versuche allerdings manches von ihrem Werte ein. Daraus, daß die Tiere (oft übrigens erst einige Tage nach der Operation) mehr tranken und dementsprechend bedeutend größere Urinmengen aufwiesen als vorher, lassen sich bindende Schlüsse auf eine primäre, zentral bedingte Polyurie, wie wir sie beim Diabetes insipidus sehen, noch keineswegs ziehen. Wenigstens haben wir bei normalen Tieren öfters einen ganz auffallenden Wasserkonsum gesehen, nachdem sie einige Zeit bei ausschließlicher Wasser- und Haferfütterung gehalten waren und sich daran gewöhnt hatten, überhaupt Wasser zu sich zu nehmen.

---

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1905, S. 297.
2) Wiener klin. Wochenschr. 25, 1912, Nr. 27.
3) Beiträge zur Anat. u. Physiol. Bd. 4—6, Zeitschr. f. Biol. Bd. 44, 1903, S. 407.
4) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 34, S. 268.
5) Prager Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 7, 1886, S. 105.

Außerdem können Kahlers Versuche auch deswegen keine volle Beweiskraft besitzen, weil, eine primäre Polyurie vorausgesetzt, diese an sich noch kein Diabetes insipidus ist. Irgendwelche Prüfungen, wie die Nierentätigkeit und der Wasserwechsel solcher Tiere beschaffen ist, sind aber von ihm nicht angestellt worden. Erst Finkelnburg[1]) hat die Frage, ob sich vom vierten Ventrikel aus primäre Polyurien erzeugen lassen, in bejahendem Sinne entschieden. Er fand außerdem bei seinen eintägigen Polyurien das Konzentrationsvermögen der Niere für NaCl nicht gestört und glaubt deswegen Erich Meyers Auffassung vom Diabetes insipidus ablehnen zu können, da auch er ohne weiteres eine zentral bedingte Polyurie mit dem Diabetes insipidus identifizierte.

Für die Klinik war zwar vieles durch die Auffindung der Tatsache gewonnen, daß es von organischen Veränderungen des Nervensystems abhängige, primäre Polyurien gibt. Bevor man aber diese mit dem Diabetes insipidus gleichsetzen darf, ist ein genaueres Studium jener Polyurien auch mit Rücksicht auf die Zusammensetzung des Harns notwendig. Hierbei wird gleichzeitig die Frage zu beantworten sein, ob den verschiedenen nervös bedingten Polyurien der gleiche Mechanismus zugrunde liegt oder nicht, insbesondere wird auch die Funktion der peripheren Nerven der Niere dabei Berücksichtigung finden müssen

I. Die Abhängigkeit der Nierenfunktion von der Medulla oblongata.

Die Untersuchungen, über die hier berichtet werden soll, befassen sich zunächst mit der Frage, welchen Einfluß die Medulla oblongata auf die Nierenfunktion ausübt; sie sind bisher nur am Kaninchen angestellt worden.

Die Tiere wurden zunächst längere Zeit bei ausschließlicher Haferfütterung in getrennten, zum Auffangen des Urins geeigneten Käfigen isoliert gehalten und erhielten täglich abgemessene Mengen von Wasser per Schlundsonde. Die 24stündige Urinmenge wurde bei weiblichen Tieren durch Ausdrücken der Blase, die man auf diese Weise bei einiger Übung mit Sicherheit vollständig entleeren kann, bei männlichen durch Katheterismus abgegrenzt. Im Urin wurde dann täglich das spezifische Gewicht, Δ, die Kochsalz- und Stickstoffmenge bestimmt. Meist waren nach etwa vier bis sechs Tagen gleichmäßige Ausscheidungsverhältnisse erreicht und entsprechend der äußerst kochsalzarmen Nahrung die ausgeschiedenen Chlormengen nur minimal.

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91, 1907, S. 345.

Zur Erzeugung der Polyurie konnte die alte Piqûre Claude Bernards und Kahlers mit einem Stich durch Haut, Muskulatur und Knochen hindurch wegen der Unsicherheit der Lokalisation des Stiches und der Unmöglichkeit, etwaige meist tödliche Blutungen zu beherrschen, für uns keine Verwendung finden. Unser Vorgehen war ähnlich dem Eckhards ein mehr chirurgisches.

Die Tiere befanden sich in Äther- oder Urethannarkose in Bauchlage mit gut fixiertem Kopf. Wir legten von einem von der Protuberantia occipitalis in der Mittellinie nach unten verlaufendem Hautschnitt aus nach Abtragung der Muskulatur das Occiput bis zur Membrana obturatoria frei, resezierten mit einem feinen Meißel das untere Ende der Hinterhauptsschuppe und konnten dann nach sorgfältiger Blutstillung und Spaltung der Dura die Rautengrube mit dem darüber liegenden Kleinhirnwurm in genügender Ausdehnung frei überblicken. Mit einem feinen Starmesserchen wurde dann, entsprechend Eckhards Angaben seitlich von der Mittellinie und etwas nach vorn zu in den Funiculus teres, etwa in der Höhe des unteren Wurmendes so tief eingestochen, daß man gerade wieder auf den Knochen auftraf, und der Stichkanal durch ganz geringe seitliche Verschiebungen ein wenig erweitert. Blutungen oder andere Zwischenfälle haben wir auf diese Weise sehr selten erlebt. Zum Schluß wurde Muskulatur und Haut sorgfältig vernäht, die Wunde mit Watte und Kollodium verklebt und die Tiere in den Käfig zurückgebracht.

Das Verhalten der Tiere nach dem Stich war, wenn dieser technisch richtig ausgeführt wurde, ein durchaus typisches. Im Moment der Piqûre traten auch bei tiefster Narkose heftige Zuckungen der Kopf- und Halsmuskulatur auf. Nach einer tiefen Inspiration folgte oft eine abnorm lange Atempause, die Herzschlagfolge zeigte dagegen keine Veränderung. In vielen Versuchen stellte sich alsbald eine sehr profuse Speichelsekretion ein (über 20 ccm in der Stunde), ein Symptom, das auch Eckhard schon bemerkt hat, auf dessen Genese aber hier nicht näher eingegangen werden soll. Regelmäßig sahen wir ferner, meist schon im Moment des Stiches, noch deutlicher aber nach dem Erwachen aus der Narkose auf dem Auge der verletzten Seite oder auch auf beiden Seiten einen lebhaften Nystagmus rotatorius, dabei hielten die Tiere dauernd den Kopf nach der verletzten Seite verdreht und vollführten nach dieser hin die heftigsten Rollbewegungen, die schon durch die minimalsten Lageveränderungen ausgelöst wurden. War das Krankheitsbild ein sehr ausgesprochenes, so gingen die Tiere meist nach ein bis drei Tagen ein. Die Sektion ergab als Todesursache entweder Verletzungen infolge der Drehbewegungen, Blutungen vom vierten Ventrikel aus in den Spinalkanal oder auch einige Male Pneumonien oder andere Infektionen. Eine große Anzahl von Tieren erholten sich aber wieder

und konnten zu einer Wiederholung der Operation verwendet werden, der sie dann allerdings meist bald erlagen. Das Gehirn wurde jedesmal in toto aufgehoben zwecks mikroskopischer Verarbeitung zur genaueren Lokalisation der getroffenen Stelle; hierüber soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden. Unser Material umfaßt bisher 38 Fälle.

Der Einfluß der Piqûre auf die Nierenfunktion war ebenfalls ein regelmäßiger und charakteristischer. Im folgenden seien einige Beispiele aus den Versuchsprotokollen wiedergegeben:

Versuch 1.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	Bemerkungen
21./22. III. 12	2600	50	42	—	2,28	0,24	0,10	
22./23. III. 12	2520	150	50	—	2,38	0,27	0,13	
23./24. III. 12	2600	150	38	—	1,74	0,34	0,13	
24./25. III. 12	2500	150	132	—	0,91	0,08	0,11	
								25. III. Operation: Stich auf der rechten Hirnseite.
25./26. III. 12	2250	—	**106**	1026	2,07	**0,41**	0,43	0,4% Zucker, Spuren v. Alb.
26.27. III. 12.	2160	150	170	1015	1,33	0,18	0,29	0 Zucker, Spuren v. Alb.

Infolge der starken Rollbewegungen nach der Operation verletzt sich das Tier am rechten Auge und an der Nase.

27. III. Tod infolge eitriger Infektion.

Trotzdem am Versuchstage kein Wasser gegeben wurde, wurden am Tage nach der Piqûre 106 ccm Urin ausgeschieden und am folgenden Tage bei Zufuhr von 150 ccm Wasser, 170 ccm Urin. Dabei nimmt die Kochsalzausscheidung nicht ab, sondern sogar prozentual beträchtlich zu. Am ersten Tage beträgt sie das Fünffache der vorher erreichten Norm, am zweiten mehr als das Doppelte.

Versuch 2.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Δ	Spez. Gew.	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
26./27. III.	2650	150	120	0,82	1009	0,06	0,07	0,59	0,78	
27./28. III.	2620	150	134	0,84	1010	0,08	0,11	0,66	0,88	
28./29. III.	2660	150	80	0,98	1012	0,08	0,07	0,80	0,64	
										29. III. Operation: Stich auf der rechten Hirnseite
29./30. III.	2460	150	**240**	0,90	1010	**0,35**	0,84	0,43	1,03	0,5% Zucker Spuren v. Album.
30./31. III.	2440	150	56	2,94	1030	2,31	1,29	1,4	0,78	0 Zucker Spuren v. Album. Zulage von 3 g NaCl per os.
31. III./1. IV.	2370	150	174	0,63	1010	0,49	0,86	0,47	0,82	0 Albumen

Das Tier überstand die Operation; die Untersuchung 14 Tage später ergab bei längerer Beobachtung normale Harnmengen und der Nahrung entsprechende NaCl-Zahlen.

Nach der Piqûre steigt die Urinmenge auf das Dreifache, die prozentuale Kochsalzausscheidung um mehr als das Vierfache. Die Ausscheidungsverhältnisse der folgenden Tage sind durch Abänderung der Versuchsbedingungen (Prüfung des Konzentrationsvermögens für NaCl) hier nicht zu verwerten.

Versuch 5.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
6./7. VI.	1980	150	114	1012	0,66	0,06	0,07	0,79	0,91	
7./8. VI.	1980	150	126	1010	0,67	0,07	0,09	0,69	0,86	
8./9. VI.	1940	150	105	1011	0,57	0,06	0,06	0,63	0,66	
9./10. VI.	1950	150	150	1010	0,64	0,06	0,09	0,58	0,87	
10./11. VI.	1850	150	80	1012	0,73	0,07	0,06	0,74	1,03	
										11. VI. Operation: Stich auf der rechten Seite
11./12. VI.	1850	150	**180**[1]	1010	0,66	**0,13**	0,23	0,69	1,26	Kein Zucker. Kein Albumen.
12./13. VI.	1730	150	155	1014	0,96	0,06	0,09			

1) **Unvollständig!**

12. VI. starke Rollbewegungen. Eitriges Sekret aus der Nase.
13. VI. Exitus beim Sondenfüttern.

Nach der Piqûre nimmt die Urinmenge um etwa das Dreifache zu (ein unbestimmter Teil des Urins geht verloren). Die prozentuale Kochsalzausscheidung steigt auf das Doppelte.

Versuch 6.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
17./18. VI.	2200	50	40	1035	2,10	0,06	0,02	2,47	0,99	
18./19. VI.	2220	50	50	1028	1,62	0,06	0,03	1,91	0,96	
19./20. VI.	2210	50	65	1022	1,39	0,05	0,03	1,58	1,03	
										20. VI. Operation: Stich auf der rechten Seite
20./21. VI.	2200	50	**215**	1012	0,77	**0,40**	0,86	0,36	0,77	
21./22. VI.	1900	50	120	1021	1,46	0,12	0,14	1,67	2,00	
22./23. VI.	1780	50	65	1029	1,83	0,08	0,05	2,19	1,31	

Exitus am 26. VI. an Pneumonie; vom 23. VI bis 26. VI. normale Nierenfunktion.

Die Harnmenge steigt am Versuchstage fast auf das Vierfache und ist am darauffolgenden Tage noch über doppelt so hoch als in der Norm. Die prozentuale Kochsalzausscheidung hat um das Achtfache zugenommen und ist am zweiten Tage noch doppelt so groß als in der Vorperiode.

Das Ergebnis der bisher wiedergegebenen Versuche ist also, daß nach einer Piqûre der Medulla oblongata eine nach 24 oder 48 Stunden wieder abklingende Polyurie auftritt, was nach Claude Bernard, Eckhard, Kahler und Finkelnburg ja auch zu erwarten war, daß aber außerdem selbst bei äußerst kochsalzarmen Tieren eine hochgradige Ausschwemmung von Kochsalz im Urin in hoher prozentualer Konzentration statthat. In einigen Versuchen bemerkten wir Spuren von Eiweiß, manchmal auch geringe Glykosurie.

Bei den früheren Untersuchern der zentralen Polyurie finden sich über die Zusammensetzung des Harns immer nur sehr spärliche Angaben. So wird von Eckhard und Kahler erwähnt, daß der polyurische Harn heller gefärbt und dünnflüssiger sei, ein niedrigeres spezifisches Gewicht habe und seine Reaktion während des Versuches von der sauren zur amphoteren und alkalischen übergehe. Bech-

terew erwähnt, daß bei den von ihm gefundenen Rindenpolyurien der Gehalt an Chlor und Stickstoff abgenommen und nur deren absolute Menge zugenommen habe. Die von uns beobachtete Erhöhung der prozentualen Kochsalzausscheidung finden wir hingegen nirgends. Nur Finkelnburg[1]) schreibt bei einem Falle von Polyurie nach Piqûre: »Auffallenderweise steigt der Prozentgehalt an Chlornatrium schon am ersten Tage nach dem Eingriff beträchtlich auf 0,14 % (gegen 0,07 %) trotz der vermehrten Harnausscheidung.« Er zieht daraus aber nur den Schluß, »daß die Fähigkeit der Konzentration für Kochsalz schon an diesem Tage hervortritt«.

Da nach dem übereinstimmenden Ergebnis vieler gleich angelegter Versuche an der Gesetzmäßigkeit der Erscheinung nicht mehr zu zweifeln war, mußte es sich für uns darum handeln, die Bedingungen ihres Entstehens kennen zu lernen, um so einen Einblick in die unter dem Einfluß des Nervensystems zustande kommende Funktionsänderung der Niere zu gewinnen.

Kontrollversuche mußten zunächst darüber entscheiden, daß nicht Zufälligkeiten, wie die Narkose oder die operative Freilegung des vierten Ventrikels an sich schon Änderungen in der Harnmenge und Kochsalzausscheidung zur Folge haben. Durch Untersuchung des genau vor der Ausführung der Piqûre abgegrenzten Urins ließ sich das jedesmal leicht erweisen.

Von Wichtigkeit war es fernerhin, zu prüfen, ob der Erfolg der Piqûre nicht nur ein scheinbarer war und je nach dem zufälligen Wasser- oder Chlorbestand der Tiere verschieden ausfiel oder gar nicht in Erscheinung trat. Von den Diureseversuchen von Magnus[2]), Starling[3]), Cushny[4]) u. a. ist es ja bekannt, daß die Wasserabgabe besonders bei den Salzdiuresen in weitgehendem Maße von dem Wasserbestand des Organismus abhängig ist. In unseren Versuchen arbeiteten wir nun teils mit Tieren, die nur sehr wenig Wasser (50 ccm) bekommen hatten und deren Harn infolgedessen spärlich und sehr konzentriert war, teils mit solchen, denen wir große Mengen von Wasser (150—200 ccm und mehr) zuführten. Das Ergebnis war, daß wir in beiden Fällen nach der Piqûre Steigerungen der Harnmenge bekamen, ja in den Versuchen bei wasserarmen Tieren waren die Differenzen am größten, und wir sahen beträchtliche Polyurien, selbst wenn wir am Versuchstage gar

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. a. a. O.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 45, 1901, S. 210.
3) Journ. of Physiol. 24, 1899, S. 324.
4) Journ. of Physiol. 28, 1902, S. 445.

kein Wasser mehr gegeben hatten. Die Annahme einer echten zentralen Polyurie wurde dann auch durch die Bestimmung des Körpergewichtes und der Blutkonzentration bestätigt. Der Vermehrung der Harnmenge entsprach stets eine Abnahme des Körpergewichts, die wir mit Sicherheit auf die negative Wasserbilanz beziehen dürfen, weil die Stickstoffausscheidung, wenigstens an den ersten Tagen nach dem Versuch, keine Unregelmäßigkeiten zeigte. Die Blutkonzentration wurde mittels des Eintauchrefraktometers an einer Blutprobe bestimmt, die in der Vorperiode täglich zur gleichen Zeit, am Versuchstage selbst mehrmals aus der Ohrvene entnommen wurde. Die Resultate geben u. a. folgende Versuche wieder:

Versuch 5.

	Brechungsindex	Eiweiß in Prozent[1]
In der Vorperiode:	1,34787—1,34851	6,92—7,29
Piqûre am 11. VI. 12		
12. VI. 12	1,34962	7,93
13. VI. 12	1,34936	7,78

Versuch 6.

	Brechungsindex	Eiweiß in Prozent
In der Vorperiode:	1,34858—1,34851	7,33—7,29
Piqûre am 20. VI. 5 Uhr p. m.		
20. VI. 7 Uhr p. m.	1,34761	6,77
11 Uhr p. m.	1,34776	6,85
21. VI. 9 Uhr a. m.	1,34787	6,92
21. VI. 5 Uhr p. m.	1,34917	7,68
22. VI.	1,34925	7,72
23. VI.	1,34917	7,68

Versuch 11.

	Brechungsindex	Eiweiß in Prozent
In der Vorperiode:	1,34772	6,83
Piqûre am 19. VII. 5 Uhr p. m.		
19. VII. 9 Uhr p. m.	1,34665	6,21
20. VII. 5 Uhr p. m.	1,34731	6,55
21. VII.	1,34824	7,14

1) Berechnung nach den Reiß'schen Tabellen. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderhk. Bd. X, 1913, S. 532.

Jedesmal entsprach der Polyurie also als Endergebnis eine Bluteindickung, nachdem zu Beginn, d. h. kurz nach der Piqûre, eine Blutverdünnung bestanden hatte.

Welche Rolle der Chlorbestand des Organismus bei dem Ausfall der Piqûre spielt, suchten wir durch den Vergleich kochsalzarmer mit kochsalzreichen Tieren zu erfahren. Die meisten unserer Kaninchen gaben schon nach zwei bis drei Tagen Haferfütterung nur noch sehr kleine Mengen von Kochsalz im Urin ab, sei es nun, daß sie sofort ihren Kochsalzbestand mit Zähigkeit festhielten, oder daß sie wirklich alsbald chlorarm geworden waren. Bei diesen Tieren erhielten wir nach der Piqûre relativ die höchsten absoluten und prozentualen Zahlen für Kochsalz. Bei Tieren, welche sich langsam auf geringere Ausscheidungszahlen einstellten oder dauernd größere Mengen Kochsalz abgaben, waren die Unterschiede weniger hochgradig, wie z. B. die folgenden beiden Versuche zeigen:

Versuch 4.

Datum	Körpergewicht	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
12./13. V.	1890	100	75	1024	1,70	0,14	0,11	1,60	1,20	
13./14. V.	1890	100	110	1017	1,27	0,16	0,18	0,78	0,86	
										14. V. Operation auf d. link. Seite
14./15. V.	1830	100	**100**	1019	1,33	**0,21**	0,21	1,33	1,33	
15./16. V.	1760	100	90	1017	1,20	0,14	0,12	1,44	1,44	

Resultat: Keine Zunahme der Harnmenge, aber geringe Erhöhung der prozentualen NaCl-Ausscheidung.

Versuch 14.

Datum	Körpergewicht	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
8./9. IX.	3250	50	60	1031	2,39	0,28	0,17	2,50	1,50	
9./10. IX.	3200	50	100	1021	1,56	0,34	0,34	1,46	1,46	
										10. IX. Operation auf d. link. Seite
10./11. IX.	3080	50	**135**	1018	1,34	**0,30**	0,41	1,25	1,68	
11./12. IX.	2870	50	76	—	2,13	0,01	0,019	1,91	1,45	
12./13. IX.	2830	50	60	1033	2,74	0,08	0,004	2,74	1,64	

Resultat: Das Tier war in der Vorperiode nicht NaCl-frei geworden. Nach der Piqûre geringe Zunahme der Urinmenge; nochmals große NaCl-Ausscheidung, etwa wie am Vortage; danach aber Abfall der NaCl-Werte auf fast unbestimmbar kleine Mengen.

Wenn man auch bei einer Methode wie der Piqûre nach anscheinend gleichmäßiger Ausführung bei verschiedenen Tieren niemals quantitativ gleichmäßige Resultate erwarten darf, so scheint doch ein ähnliches Verhalten vorzuliegen, wie es Pototzki[1]) für die Diuretindiurese beschreibt. Die Steigerung der Cl-Konzentration nach Diuretindarreichung war am größten, wenn die Tiere in der Vorperiode nur minimale Mengen von Chlor im Urin abgaben. Daß aber auch ein künstlich mit Cl angereichertes Tier nach der Piqûre noch eine Zunahme der absoluten und prozentualen Cl-Ausscheidung zeigt, beweist der folgende Versuch, bei dem täglich statt Wasser physiologische NaCl-Lösung gegeben wurde.

Versuch 9.

Datum	Körpergewicht	Flüssigkeitszufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
25./26. VI.	2500	50	90	1027	1,84	0,54	0,48	1,64	1,48	Statt Wasser physiol. NaCl-Lösung.
26./27. VI.	2450	50	60	1027	1,91	0,69	0,41	1,84	1,10	
27./28. VI.	2400	50	40	1045	2,50	1,06	0,43	2,29	0,92	
										28. VI. Operation auf d. recht. Seite
28./29. VI.	2390	50	**146**	1021	1,63	**0,74**	1,08	1,35	1,97	
29./30. VI.	2210	50	75	1027	2,04	0,81	0,61	1,83	1,37	
30./1. VII.	2150	50	70	1031	2,38	0,84	0,59	2,27	1,59	

Entsprechend der kleinen Wassermenge war der Urin spärlich und äußerst konzentriert. Der NaCl-Gehalt betrug zuletzt 1,06 %. Nach der Piqûre erfolgte eine Vermehrung der Harnmeng auf das $3^1/_2$fache. Die Kochsalzkonzentration fiel zwar auf 0,74 % ab; zieht man aber die Verdünnung des Urins in Rechnung, so liegt auch hier eine Steigerung der Cl-Ausscheidung vor, die relativ stärker war als der Zunahme der Harnmenge entspricht. Es ergibt sich also aus den angeführten Beobachtungen, daß sowohl die Erhöhung der Wasser- wie der Chlorabgabe in weitgehendem Maße von dem jeweiligen Zustand des Gesamtorganismus unabhängig ist.

1) Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 91, 1902, S. 584.

Sie ist lediglich eine Folge der durch die Piqûre gesetzten Nierenfunktionsänderungen.

Zur Aufklärung der Piqûrewirkung war jedoch noch von Wichtigkeit zu wissen, ob die Polyurie und die Erhöhung der prozentualen und absoluten Kochsalzausscheidung nur von der Verletzung einer bestimmten Stelle in der Medulla oblongata abhängig war. Auch ohne daß wir eine genaue anatomische Lokalisation der getroffenen Partie bisher vornahmen, konnten wir zeigen, daß eine an einem beliebigen Orte des vierten Ventrikels vorgenommene Piqûre keine Änderung in der Urinausscheidung hervorrief, sondern daß nur nach dem Stich an der typischen Stelle die bekannten Wirkungen zu erzielen waren. Als Beispiel sei folgender Versuch wiedergegeben:

Versuch 4.

Datum	Körpergewicht	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
8./9. V.	2170	100	120	1014	0,81	0,11	0,13	0,75	0,89	
9./10. V.	2100	100	100	1015	1,04	0,18	0,18	0,59	0,59	
										10. V. Scheinoperation a. d. recht. Seite (keine Drehbewegungen danach)
10./11. V.	2070	100	100	1015	0,99	0,13	0,13	0,72	0,72	
11./12. V.	2050	100	136	1020	1,47	0,11	0,14	0,89	1,20	
12./13. V.	1890	100	75	1024	1,70	0,14	0,11	1,60	1,20	
13./14. V.	1890	100	110	1017	1,27	0,16	0,18	0,78	0,86	
										14. V. Operation and. typischen Stelle auf der linken S. (Drehbewegungen n. d. Operation.)
14./15. V.	1830	100	**100**	1019	1,33	**0,21**	0,21	1,33	1,33	
15./16. V.	1760	100	90	1017	1,20	0,14	0,12	1,45	1,45	
16./17. V.	1760	100	120	1018	1,17	0,06	0,07	1,36	1,62	

Daß auch nach erfolgreicher Operation auf einer Seite und dem Abklingen der hierdurch hervorgerufenen Polyurie und erhöhten Cl-Ausscheidung von der anderen Seite derselbe Effekt erzielt werden kann, zeigt folgender Versuch:

Versuch 9.

Datum	Körpergewicht	Flüssigkeitszufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
25./26. VI.	2500	50	90	1027	1,84	0,54	0,48	1,64	1,48	Statt Wasser physiol. NaCl-Lösg.
26./27. VI.	2450	50	60	1027	1,91	0,69	0,41	1,84	1,10	
27./28. VI.	2400	50	40	1045	2,50	1,06	0,43	2,29	0,92	
										28. VI. Operation auf d. recht. Seite
28./29. VI.	2390	50	**146**	1021	1,63	**0,74**	1,08	1,35	1,97	
29./30. VI.	2210	50	75	1027	2,04	0,81	0,61	1,83	1,37	
30./1. VII.	2150	50	70	1031	2,38	0,84	0,59	2,27	1,59	
Das Tier wird vom 5./VII. an salzfrei ernährt.										
11./12.	1750	50	30	1054	3,40	0,19	0,06	—	—	
										12. VII. Operation auf d. link. Seite
12./13.	1740	50	**64**	1029	1,88	**0,39**	0,25	1,88	1,20	

Die Resultate des Versuches 4 sind aber noch in anderer Beziehung von Bedeutung. Wir sehen daraus, daß eine Zunahme der Cl-Ausscheidung auftreten kann, ohne daß die Harnmenge steigt. Das beweist auch der Versuch Nr. 12. Hier schwankte bei einer täglichen Wasserzufuhr von 50 ccm die Harnmenge zwischen 75 und und 50 ccm. Die NaCl-Konzentration betrug zuletzt 0,05 %. Nach der Piqûre wurden in 24 Stunden nur 55 ccm Urin ausgeschieden, die NaCl-Konzentration stieg indessen auf 0,13 %. Es ist also die Vergrößerung der Kochsalzabgabe im Urin jedenfalls nicht an die Polyurie gebunden. In demselben Sinne spricht auch der verschiedene Grad, in dem die Wasserausscheidung einerseits und die Salzausscheidung andererseits zunahm. Es geht aus unseren Versuchen hervor, daß durchaus kein Parallelismus zwischen diesen beiden Effekten besteht.

Genaueres über die gegenseitige Abhängigkeit von Wasser- und Kochsalzausscheidung ergab sich dann noch aus der Beobachtung des zeitlichen Verlaufes. Bei den Tieren, bei denen es uns darauf ankam, dem ersten Versuch noch weitere folgen zu lassen, entleerten wir in den ersten 24 Stunden nach der Piqûre durch Katheter oder Expression mehrmals die Blase. So wurden im Ver-

such 9 in den ersten beiden Stunden nach der Operation 60 ccm (d. h. 30 pro Stunde) Urin entleert mit einer NaCl-Konzentration von 0,456 %, in den folgenden 22 Stunden 86 ccm (d. h. etwa 4 ccm pro Stunde), aber mit mehr als doppelt so hoher Konzentration (0,936 %).

Eine ähnliche Unabhängigkeit der Kochsalzausscheidung von der Wasserabgabe illustriert auch der 11. Versuch (Tab. S. 64). In den ersten beiden Stunden nach dem Stich wurden abgegeben:

	36 ccm	mit	0,328 %	NaCl.
in den folgenden 13 Stunden	70 »	»	0,211 %	»
in den letzten 9 Stunden	34 »	»	0,491 %	»

Es verläuft also auch zeitlich die erhöhte Kochsalzausfuhr unabhängig von der Wasserabgabe.

Bei den Tieren, bei denen wir nur die ersten Stunden nach der Piqûre abwarteten (hier verwendeten wir immer die Urethannarkose) lagerten wir die Blase vor die Bauchwand und konnten nach Einlegen einer Kanüle die Geschwindigkeit der Harnsekretion direkt beobachten und zu beliebigen Zeiten die Portionen voneinander abgrenzen. Dabei sahen wir, daß die Beschleunigung der Harnausscheidung infolge der Piqûre immer erst nach einer mehr oder weniger langen Latenz auftritt, während welcher sogar eine Verminderung oder ein völliges Versiegen der Harnsekretion stattfinden kann. Dieser Latenz genau entsprechend fanden wir regelmäßig nach dem Stich eine mehr oder minder tiefe Blutdrucksenkung. Erst wenn der an der Karotis gemessene Druck ganz oder fast ganz die Norm wieder erreicht hatte, begann die Harnflut. Als Beispiel sei folgender Versuch mitgeteilt:

Versuch 22.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g
18./19. I.	2750	50	30	1038	—	0,07	0,02
19./20. I.	2660	50	55	1034	2,05	0,18	0,09

20. I. 13. 3 Uhr p. m. In Urethannarkose Freilegung der Blase; Einlegen einer Kanüle, Freilegung der Karotis, Einbinden einer Kanüle, Anschluß ans Kymographion.

Freilegung des vierten Ventrikels. Währenddessen bleibt der Blutdruck normal.

3,45 Uhr: Stich auf der rechten Hirnseite wie gewöhnlich; sofort Blutdrucksenkung.

4,00 Uhr: nochmals Stich auf der rechten Hirnseite; kein Einfluß auf den Blutdruck mehr.

4,10 Uhr: Blutdruck hat sich langsam erholt. Es erscheinen die ersten Tropfen dickflüssigen, dunkelbraunen Urins, nachdem seit Beginn des Versuchs totale Anurie bestanden hat.

4,15: Urinmenge bis jetzt 1 ccm.

4,15 bis 4,45 Uhr: Blutdruck wieder normal. Urinsekretion lebhaft, pro 5 Minuten 7—11 Tropfen. Harn dünnflüssig, hellgelb, klar. Gesamtmenge 3,5 ccm. NaCl 0,29 %.

4,45 bis 5,00 Uhr: 2 ccm Urin. NaCl 0,59 %.

In weiteren Versuchen beobachteten wir dann, daß durch wiederholte Piqûren am gleichen Tier jedesmal wieder ein ähnlicher Effekt zu erzielen war.

In dem oben wiedergegebenen Versuch 9 lagen zwischen beiden Operationen viele Tage, die eine wurde rechts, die andere links vorgenommen, beide Male war Polyurie und Erhöhung der Kochsalzausscheidung die Folge. Durch die Stundenversuche ließ sich zeigen, daß auch sogleich, nachdem die Wirkung einer Piqûre abgeklungen war, die Harnflut sich durch eine zweite wieder in die Höhe treiben ließ. Jedesmal folgte der Piqûre eine mehr oder weniger lange anhaltende Blutdrucksenkung, nach deren Ausgleich erst die Vermehrung der Harnmenge einsetzte.

Als Beispiel sei hier folgender Versuch angeführt:

Versuch 24.

Wie gewöhnlich vorbereitetes Kaninchen von 2500 g.

Im Blasenharn zuletzt 0,6 % NaCl.

Zunächst Piqûre auf der linken Hirnseite, danach (3,25—4,30 Uhr, vgl. S. 66). Polyurie und Zunahme der prozentualen NaCl-Ausscheidung.

4,31 Uhr Piqûre auf der rechten Seite der Med. obl., tiefe Blutdrucksenkung, die sich aber sehr rasch wieder ausgleicht.

4,30—4,45	Uhr	rechts	10,3	ccm	0,37 %	NaCl	links	3,5	ccm	0,26 %	NaCl
4,45—5,00	»	»	10,0	»	0,32 »	»	»	3,0	»	0,09 »	»
5,00—5,09	»	»	5,0	»	0,29 »	»	»	2,5	»	0,06 »	»

Die bisher mitgeteilten Versuche ergaben also, daß sich durch Verletzung einer auf der rechten und der linken Seite der Medulla oblongata gelegenen Bahn die Nierentätigkeit beeinflussen läßt.

Es fragte sich nun weiter, ob nach der Piqûre auf einer Seite nur eine oder gleichzeitig beide Nieren die beschriebene Funktionsänderung zeigten. Hierfür standen zwei Wege offen: Den Erfolg der Piqûre an Tieren mit nur einer Niere zu studieren oder nach dem Hirnstich den Harn beider Nieren getrennt aufzufangen und zu untersuchen.

In einer Reihe von Versuchen wurde daher in der Vorperiode den Tieren eine Niere exstirpiert (wir wählten die linke, weil diese wegen ihrer tieferen Lage bequemer zu erreichen ist) und dann nach einigen Tagen der Hirnstich ausgeführt. Als Beispiel dienen die folgenden Versuche:

Versuch 11.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
										16. VII. linke Niere exstirpiert. Ohne Einfluß auf die Nierenfunktion.
17./18.	2160	50	28	1041	2,47	0,09	0,03	2,89	0,81	
18./19.	2120	50	44	1034	2,38	0,04	0,02	2,67	1,17	
										19. VII. Operation: Stich auf d. rechten Seite
19./20.	2110	50	**140**	1019	1,22	**0,30**	0,42	1,12	1,57	
20./21.	1950	50	100	1019	1,44	0,19	0,19	1,67	1,67	
21./22.	1800	50	132	1029	2,26	0,09	0,12	2,39	3,16	

Versuch 16.

Datum	Körpergew.	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
										13. IX. Exstirpat. der linken Niere.
19./20. IX.	2670	50	45	—	2,14	0,12	0,05	1,12	0,50	
20./21. IX.	2650	50	56	1027	1,72	0,01	0,006	0,96	0,54	
										21. IX. Operation: Stich auf d. rechten Seite.
21./22. IX.	2650	50	**110**	1009	0,72	**0,21**	0,23	0,40	0,44	Unvollständige Harnmenge.
22./23. IX.	2350	50	110	1012	0,73	0,22	0,24	0,51	0,56	

Versuch 12.

Datum	Körper-gew.	Wasser-zufuhr	Harn-menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
										19. IX. Exstirpat. der linken Niere.
20./21. IX.	2120	50	75	1019	1,21	0,11	0,08	1,29	0,97	
21./22. IX.	2100	50	50	1034	1,90	0,05	0,02	2,28	1,14	
										22. VII. Operation: Stich auf d. linken Seite.
22./23. IX.	2090	50	**55**	1030	1,87	**0,13**	0,07	2,11	1,16	
23./24. IX.	1970	50	132	1019	1,70	0,19	0,26	1,39	1,83	

Versuch 13.

Datum	Körper-gew.	Wasser-zufuhr	Harn-menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
										9. IX. Exstirpat. der linken Niere.
8./9. IX.	2880	50	40	1043	3,68	0,05	0,02	3,00	1,20	
9./10. IX.	2870	50	30	1038	2,84	0,06	0,02	3,28	0,98	
										10. IX. Stich auf der link. Hirnseite.
10./11. IX.	2870	50	**115**	1018	1,25	**0,54**	0,62	0,94	1,09	Unvollständige Harnmenge. 0,6% Zucker. Spur. v. Alb.
11./12. IX.	2630	50	150	1017	1,06	0,25	0,37	0,97	1,45	0 Zucker. Alb. +

Die Versuche 11 und 16 lehren, daß nach Exstirpation der linken Niere die Piqûre auf der rechten Seite der Medulla noch erfolgreich ist; bei den Versuchen 12 und 13 wurde die Piqûre auf der gleichen, linken Hirnseite vorgenommen, und es trat ebenfalls Polyurie und Zunahme der prozentualen und absoluten Kochsalzausscheidung ein.

Um den Urin beider Nieren getrennt auffangen zu können, bedienten wir uns einer zweiteiligen Blasenkanüle nach Spiro, welche in die vor die Bauchwand gelagerte Blase, nachdem die Ureteren an ihrer Mündung isoliert und der Blasenhals abgebunden war, so eingelegt wurde, daß jeder Ureter über einer Blasenkammer ausmündete. Hatten wir auch durch Blutungen in die Blasenschleimhaut, die bei längerer Dauer der Versuche sich nicht vermeiden lassen, manche

Mißerfolge, so ist beim Kaninchen ein anderes Verfahren (Ureterenkatheterismus, operative Teilung der Blase in zwei Teile) noch schwieriger und unsicherer. Derartige Versuche sind die folgenden.

Versuch 24.

Kaninchen 2500 g; täglich 150 ccm H_2O. NCl-Ausscheidung im Urin zuletzt 0,06 %.

30. I. In Urethannarkose Freilegung der Karotis, Anschluß an das Kymographion, Einbinden der Doppelkanüle in die Blase, Eröffnen des Occiput.

3,25—3,30 Uhr: rechts: 2 ccm Urin, links: 0,5 ccm von hellgelber Farbe.

3,31 Uhr: Stich auf der linken Seite der Medulla obl. Danach Blutdrucksenkung in typischer Weise, die aber 3,37 Uhr schon wieder ausgeglichen ist.

3,37 Uhr: Die Urinsekretion wird deutlich lebhafter als bisher, die Harnfarbe sehr hellgelb und im weiteren Verlaufe des Versuchs fast wasserhell. Die Reaktion, die vorher sauer war, wird rechts und links amphoter.

3,25—3,35 Uhr rechts:	— ccm	0,63 %	NaCl	links:	— ccm	0,59 %	NaCl
3,35—3,45 » »	12,5 »	0,52 »	»	»	5 »	0,47 »	»
3,45—4 » »	13 »	0,54 »	»	»	4,5 »	0,5 »	»
4 —4,15 » »	7 »	0,54 »	»	»	2,5 »	0,47 »	»
4,15—4,30 » »	7 »	0,47 »	»	»	2,5 »	0,23 »	»

Versuch 25.

Wie gewöhnlich vorbereitetes Kaninchen von 2750 g.

Im Blasenharn zuletzt 0,224 % NaCl.

7. II. 13. In Urethannarkose Freilegung der Karotis, Anschluß ans Kymographion, Einbinden der Doppelkanüle in die Blase, Eröffnung des vierten Ventrikels.

3,50—4,20 Uhr	rechts 1,5 ccm		links 1,0 ccm	
4,24 »	Piqûre auf der rechten Seite der Med. obl.			
4,25—4,40 »	rechts 7,0 ccm	0,62 % NaCl	links 3,5 ccm	
4,40—4,55 »	» 3,5 »		» 3,0 »	
4,55—5,15 »	» 5,0 »	0,54 % »	» 3,0 »	
5,15—5,30 »	» 5,0 »		» 6,0 »	0,30 % NaCl.

Es ist also durch diese Versuche, die durch mehrere ebenso angelegte bestätigt wurden, wiederum bewiesen, daß **der Stich auf einer Seite der Medulla obl. in beiden Nieren dieselbe Funktionsänderung hervorruft.**

II. Der Einfluß der peripheren Nierennerven auf die Nierenfunktion.

Bevor wir eine Erklärung der vom vierten Ventrikel auslösbaren Nierenfunktionsänderungen versuchen, und bevor wir uns eine Vorstellung über die Bahnen bilden, auf denen der Reiz zur Niere gelangt, erscheint es erforderlich, die Einwirkung der peripheren Nierennerven kennen zu lernen. Im wesentlichen handelt es sich dabei um die Funktion des Nervus Vagus und Splanchnikus.

Die Angaben, die sich in der Literatur über die Folgen der Splanchnikotomie finden, sind bereits recht zahlreich. Claude Bernard hat zuerst nach Splanchnikusdurchschneidung eine Vermehrung der Harnmenge beobachtet. Eckhard[1]) hat dann in eingehender Nachprüfung dieser Versuche an Hunden und Kaninchen die näheren Bedingungen dieser Polyurie untersucht. Er fand, daß sie im Gegensatz zu der vom vierten Ventrikel auslösbaren streng einseitig verläuft, also nur auf der verletzten Seite auftritt, was später Burton-Opitz und Lukas[2]) bestätigten, und zwar nach einer Latenz von etwa einer halben Stunde, um dann etwa 6 Stunden lang auf der gleichen Höhe, d. h. dem Zwei- bis Vierfachen der Norm zu bleiben. Neuerdings hat dann Grek[3]) bei Hunden nach Splanchnikusdurchschneidung auf der verletzten Seite ebenfalls regelmäßig Polyurie beobachtet, die etwa das Dreifache der normalen Harnmenge betrug. Ließ er die Tiere mit einem Splanchnikus am Leben, so konnte er im Sammelharn von beiden Nieren keine Veränderungen beobachten. Demgegenüber hat Schwarz[4]) früher mitgeteilt, nach Splanchnikotomie Abnahme der Harnmenge gesehen zu haben, aber schon Eckhard hat an seiner Versuchsanordnung berechtigte Kritik geübt. Vogt[4]) sah ebenfalls keine Vermehrung der Harnmenge nach Splanchnikusdurchschneidung.

Über Änderungen in der qualitativen Beschaffenheit des Urins findet sich eine Mitteilung von Eckhards Schüler Knoll[6]). Außer einer Erniedrigung des spezifischen Gewichtes war auf der operierten Seite die Menge der festen Bestandteile, speziell des Harnstoffs, »geringer relativ zur Menge des Harnwassers«, aber absolut größer als auf der intakten Seite. Grek, der im speziellen der Chlorausscheidung seine Aufmerksamkeit schenkte, fand bei seinen Versuchen eine beträchtliche Vermehrung der relativen und absoluten Kochsalzausscheidung im Urin nach der Operation.

In Anbetracht unserer Resultate nach der Piqûre ist diese Tatsache für uns von großer Bedeutung. Würde es sich bestätigen lassen, daß Piqûre und Splanchnikusdurchschneidung die gleichen Funktionsänderungen der Niere hervorriefen und daß andererseits nach Splanchnikusdurchschneidung die Piqûre unwirksam wäre, so müßte man tatsächlich annehmen, daß die Wirkung der Piqûre auf dem

1) Beitr. z. Anat. u. Physiol. l. c.
2) Pflügers Archiv f. Physiol. Bd. 123, 1908, S. 553.
3) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 68, 1912, S. 305.
4) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 43, S. 13.
5) Archiv f. Anat. u. Physiol., phys. Abt. 1898, S. 399.
6) Eckards Beitr. Bd. 6, S. 41.

Wege über den Splanchnikus zustande käme. Eckhard hatte zwar eine Reihe von Gründen dafür angeführt, daß die Piqûrehydrurie nicht mit der Splanchnikuspolyurie vergleichbar sei; denn die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse bei beiden seien verschieden, die Ventrikelpolyurie sei stärker und dauere länger an, beim Kaninchen sei die letztere regelmäßig zu erzeugen, während bei diesem Versuchstier eine Polyurie nach Splanchnikotomie nur selten gelang. Der wichtigste Einwand war jedoch der, daß er nach Durchschneidung des Splanchnikus durch Piqûre im vierten Ventrikel noch eine Vermehrung der Harnmenge bekam, wenn sie auch »in der Regel nicht den Grad erreichte als bei erhaltenem Splanchnikus«. Gegen alle Versuche Eckhards ist nun nach unseren Erfahrungen ein technischer Einwand zu machen.

Eckhard suchte extraperitoneal, vom Rücken her, den Splanchnicus zu erreichen und zu durchschneiden. Hierbei ereignet es sich leicht, daß man den Ast, der zur Niere zieht, nicht trifft, da man nicht genügende Übersicht hat; die Resultate sind widerspruchsvoll, und auch die Sektion vermag nicht viel aufzuklären, da in dem blutdurchdränkten Gewebe, zumal wenn sich nach einigen Tagen hier Entzündungserscheinungen etabliert haben, eine Nervenpräparation nicht mehr möglich ist. Wir wählten daher in unseren Versuchen nach anfänglichen Mißerfolgen als Operationsmethode die Freilegung des Splanchnikus von der Bauchhöhle aus, wie sie Vogt[1]) und Nishi[2]) angegeben haben. Von unseren hierauf bezüglichen Versuchen sei hier der folgende mitgeteilt, der sich auf eine doppelseitige Splanchnikotomie bezieht.

Versuch 30.

Datum	Wasserzufuhr	Harnmenge	Spez. Gew.	Δ	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Bemerkungen
15./16. II.	300	240	1010	0,60	0,19	0,46	0,45	1,08	
16./17. II.	300	230	1007	0,87	0,04	0,09	0,41	0,94	
									17.II.13 in Äthernarkose: Splanchnikotomie rechts und links.
17./18. II.	Kein Wass.	**300**	1006	0,46	**0,25**	0,75	0,24	0,72	
18./19. II.	300	60	1020	1,54	0,09	0,05	1,29	0,77	
19./20. II.	200	61	1020	1,54	0,14	0,09	1,34	0,82	

1) a. a. O. 2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, 1909, S. 183.

Es tritt also nach der Operation eine beträchtliche Polyurie auf (300 ccm Urin, ohne daß am Versuchstage Wasser zugeführt worden war). Gleichzeitig findet eine hochgradige relative und absolute Mehrausfuhr von Kochsalz im Urin statt. Wir haben also die gleichen Erscheinungen vor uns, wie wir sie nach der Piqûre im vierten Ventrikel bekommen hatten.

Die Wirkung der einseitigen Splanchnikotomie geben die folgenden Versuche wieder:

Versuch 37.

Vorbereitung wie gewöhnlich. Kaninchen von 3 kg. In Urethannarkose, Einlegen der Blasenkanüle wie gewöhnlich. Im Blasenharn 0,105 % Kochsalz.

Freilegung des rechten Splanchnikus (sehr schwierig, da Tier sehr fettreich, Erweiterung des Bauchschnittes vom Proc. xiph. bis zur Symphyse. Abkühlung der Därme, Ureter kurze Zeit abgeknickt, Urinmengen daher nicht ganz einwandfrei).

4,14—4,30 Uhr: rechts: 1,7 ccm | links: 0,7 ccm.
4,30—5 Uhr: rechts: 3,5 ccm 0,105 % NaCl | links: 0,4 ccm; Spuren NaCl.
5,10 Uhr: Splanchnikus rechts durchschnitten.
5,10—5,40 Uhr: rechts: 2,5 ccm **0,351 % NaCl** | links: 0,5 ccm; Spuren NaCl.

Die prozentuale Kochsalzausscheidung steigt also rechts auf mehr als das Doppelte, links bleibt sie gleich niedrig.

Versuch 38.

Ähnliche Vorbereitungen wie im letzten Versuch Im Blasenharn nur Spuren Kochsalz.

11,23—11,45 Uhr: rechts: 0,6 ccm | links: 0,5 ccm; Spuren NaCl.
11,45 Uhr Splanchnikusdurchschneidung links.
11,45—12,10 Uhr: rechts: 0,5 ccm | links: **1,0** ccm; Spuren NaCl.
12—12,10 Uhr: Blutung aus der Blasenschleimhaut, Neueinbinden der Kanüle.
12,10—12,30 Uhr: rechts: 0,5 ccm; Spuren NaCl | links: **1,5** ccm; **0,117 % NaCl.**

Einseitige Splanchnikusdurchschneidung hat also nur auf der verletzten Seite Vermehrung der Harnmenge und der prozentualen und absoluten Kochsalzausscheidung zur Folge und zwar besteht in der Funktion des rechten und linken Splanchnikus kein Unterschied. So weit können wir also Eckhards und Greks Angaben vollauf bestätigen.

Zur Prüfung der Frage, ob nach der Splanchnikotomie die Piqûre noch Erfolg habe, stellten wir u. a. die folgenden Versuche an.

Versuch 30a. vgl. Protokoll auf S. 68.

Nach der doppelseitigen Splanchnicusdurchschneidung wird 5 Tage später in Urethannarkose nach Einbinden der Blasenkanüle auf der rechten Hirnseite die Piqûre gemacht.

1 Stunde lang nach Beendigung der Blasenoperation Anurie, dann rechts und links langsame Sekretion. Rechter Ureter bald durch Gerinnsel verstopft.

5—6 Uhr links: 1,8 ccm, 0,117 % NaCl.

6 Uhr Piqûre rechts.

6—7 Uhr links: 3,0 ccm, 0,117 % NaCl.

Versuch 34.

Wie gewöhnlich vorbereitetes Tier. Gewicht 2400 g.

In Urethannarkose, Einlegen der Blasendoppelkanüle. Im Blasenharn 0,02 % NaCl.

3,45—4,15 Uhr: Urinmenge rechts: 0,6 ccm, NaCl —	links: 2,7 ccm, 0,02 % NaCl.

4,15 Uhr: Durchschneidung des linken Splanchnikus, danach geringe Blutdrucksenkung, die sich bald wieder ausgleicht.

4,15—4,45 Uhr: rechts: 1,5 ccm, 0,06 % NaCl	links 3,5 ccm, 0,29 % NaCl.

4,45 Uhr rechter Splanchnikus durchschnitten.

4.45—5,15 Uhr: rechts: 1,8 ccm, 0,06 % NaCl	links: 4,0 ccm, 0,29 % NaCl.

5,25 Uhr. Piqûre auf der rechten Hirnseite; Blutdrucksenkung, die sich langsam ausgleicht.

5,25—5,55 Uhr: rechts: 0,5 ccm, Spuren NaCl	links: 1,8 ccm, 0,06 % NaCl.

In diesem Versuch sehen wir also, daß nach linkseitiger Splanchnikusdurchschneidung auf dieser Seite eine Zunahme der Harnmenge und der prozentualen NaCl-Ausscheidung eintritt. Die Durchschneidung des rechten Splanchnikus hatte hier keinen sichtbaren Effekt, vielleicht wegen der zu kurzen Dauer der Beobachtung. Die danach ausgeführte Piqûre war aber nicht mehr wirksam.

Am besten klärt die vorliegende Frage der folgende Versuch.

Versuch 36.

Wie gewöhnlich vorbereitetes Tier von 2500 g. Narkose und Blasenoperation wie sonst auch.

Blasenharn bei Beginn des Versuches 0,02 % NaCl; spez. Gew. 1007, Δ 0,28.

Zeit	rechte Seite		linke Seite		Bemerkungen
	Harn-menge	NaCl %	Harn-menge	NaCl %	
4,30-4,45 Uhr	0,5	Spuren	0,7	0,06	
4,45 »					Linker Splanchnikus durchschnitten.
4,45-5,00 »	0,4	»	1,1	**0,94**	
5,00-5,15 »	0,5	»	1,1		
5,15-5,30 »	0,6	»	1,25	**0,117**	
5,30-5,45 »	0,8	»	1,6		
5,45-6,00 »	1,3	»	1,6	Spuren	
6,00-6,30 »	1,0	»	2,3		
6,30 »					Stich auf der rechten Seite d. Rautengrube.
6,30-7,00 »	**3,0**	**0,29**	2,5	0,06	

Die Splanchnicusdurchschneidung hat also auf der verletzten Seite Vermehrung der Urinmenge und Zunahme der prozentualen Kochsalzausscheidung zur Folge. Nach der Piqûre nimmt dann nur auf der Seite mit erhaltenem Splanchnkius die Urinmenge zu, und gleichzeitig steigt hier jetzt erst die prozentuale Kochsalzausfuhr, während auf der Seite mit durchschnittenem Splanchnikus keine Veränderung mehr eintritt.

Als weiteres der Splanchnikusdurchschneidung und Piqûrewirkung gemeinsames Symptom ist hier noch die Blutdrucksenkung zu erwähnen, die wir in gleicher Intensität und Dauer auch nach der Sektion des Splanchnikus beobachteten. Der Drucksenkung entsprechend trat auch in den ersten Minuten nach der Durchschneidung immer eine Verminderung der Urinmenge ein, die vermehrte Ausscheidung begann erst, wenn der Druck wieder anstieg, jedoch erreichte er in einigen Fällen, solange der Versuch dauerte, nicht ganz wieder die Norm.

Mit diesen Ergebnissen der Splanchnikusdurchschneidung stimmen nun die Tatsachen, die die Splanchnikusreizung betreffen, vollkommen überein. Claude Bernard und Eckhard fanden schon nach Reizung des Splanchnikus eine Hemmung der Nierenabsonderung, Bradford[1]) beobachtete dementsprechend eine Volumabnahme des Organs auf der gereizten Seite. Unsere eigenen Untersuchungen über diese Frage, die übrigens noch nicht abgeschlossen sind, beschränken sich zunächst auf die mechanische Reizung des Nerven. Dabei be-

1) Journ. of Physiol. 10, S. 358.

merkten wir ebenfalls eine Abnahme oder vollständige Aufhebung der Nierensekretion. Hier sei folgender Versuch wiedergegeben.

Versuch 32.

2500 g schweres Kaninchen. In Urethannarkose. Einbinden der Blasendoppelkanüle. Die Harnsekretion ist äußerst langsam.

5 Uhr. Zur Einleitung einer lebhafteren Diurese 10 ccm 10%ige NaCl-Lösung intravenös. Sofort danach lebhafte Harnflut.

5,20 Uhr. Präparation und Quetschung des linken Splanchnikus, darauf stockt die Sekretion zunächst auf beiden Seiten, kommt aber rechts wieder in Gang.

5,35 Uhr rechts der erste Tropfen Urin.

5,40—6,00 Uhr auf der rechten Seite 1 ccm Harn, links kein Urin.

6,25 Uhr linker Vagus durchschnitten. Danach beginnt auch auf der linken Seite wieder die Urinsekretion, und zwar lebhafter als auf der rechten.

Sektion ergibt, daß beide Ureteren intakt sind; nirgends Knickungen oder Verstopfungen.

In diesem Zusammenhange sei auf eine Beobachtung hingewiesen, die wir bei unseren Versuchen mit Isolierung des Urins der rechten und linken Niere sehr häufig machten. Schon B. Sachs[1]) hat hervorgehoben, daß alle Manipulationen an den Ureteren, z. B. das Einbinden von Kanülen, die Urinsekretion vermindern. Wenn in unseren Versuchen die Anlegung der Blasenkanüle und die Präparation der Ureteren nicht sogleich gelang und letztere infolgedessen manchen Quetschungen und Zerrungen ausgesetzt waren, so sahen wir fast regelmäßig eine oft mehrere Stunden anhaltende Anurie. Dabei konnten wir durch die Kontrolle in vivo nach Eröffnung der Bauchhöhle uns davon überzeugen, daß nicht etwa zufällige Gerinnselbildungen, Abschnürungen und Knickungen eine Anurie nur vortäuschten; vielmehr waren Ureteren und Nierenbecken in diesen Fällen stets vollkommen leer. Da nun aber auch zu den Ureteren Fasern des Nervus Splanchnikus hinziehen (Guinardet und Duprat, Protopopow)[2]), meinen wir in der von uns beobachteten Anurie ebenfalls einen Effekt der Splanchnikusreizung vor uns zu haben, der etwa im Sinne eines Langleyschen Axonreflexes aufzufassen wäre. Es ist denkbar, daß die bei dem Ureterenkatheterismus des Menschen zuweilen vorkommende Anurie auch in dieser Weise zu erklären wäre und in dem oben angeführten Versuch 32, in welchem nach Reizung eines Splanchnikus es zur Harnverhaltung auf beiden Nieren kam, haben wir geradezu eine experimentell erzeugte reflektorische Anurie vor uns.

1) Pflügers Archiv f. Physiol. Bd. 25, 1881, S. 299.
2) Zit. nach Nagel. Handb. d. Physiol. II, S. 297.

Da wir also gesehen haben, daß die Durchschneidung des Splanchnikus die gleichen Wirkungen auf die Nierenfunktion ausübt wie die Piqûre und daß die Piqûre nach Splanchnikusdurchschneidung, wie wir im Gegensatz zu Eckhard behaupten müssen, nicht mehr wirksam ist, so können wir schließen, daß die Bahn, die das Zentralnervensystem mit der Niere verbindet, jedenfalls über den Splanchnikus geht. Zweifelhaft muß es allerdings noch bleiben, ob nicht außer dieser noch andere Wege in Frage kommen. Eckhard hebt bereits hervor, daß die Wirkung der Splanchnikusdurchschneidung nicht so ausgiebig sei wie die der Piqûre, und aus unseren Zahlen könnte man, wenigstens was die Polyurie angeht, vielleicht ähnliches herauslesen.

Wir untersuchten daher noch den Einfluß des Nervus vagus auf die Nierenfunktion. Die Angaben der Literatur sind in diesem Punkte äußerst widersprechend und die mitgeteilten Versuche meist nur ungenau und wenig zahlreich. Immerhin sahen die meisten Untersucher nach Reizung des Nervus vagus eine Hemmung der Urinsekretion, nach Durchschneidung eine Zunahme derselben (näheres über die Literatur in Nagels Handbuch der Physiologie). In unseren Versuchen arbeiteten wir bisher meistens mit der Vagusdurchschneidung, die wir am Halse vornahmen. Dem Einwand, daß wir so mit gleichzeitiger Ausschaltung der Rami cardiaci Fehlerquellen bekamen, können wir dadurch begegnen, daß beim Kaninchen die Herzwirkung des Vagus nur äußerst gering ist. Einseitige Vagusdurchschneidung beeinflußte die Schlagfolge und den Blutdruck meist überhaupt nicht, und auch nach beiderseitiger Vagusausschaltung sahen wir zunächst nur unbedeutende Arrhythmien und kurzdauernde Blutdruckschwankungen.

Den Einfluß des Nervus vagus auf die Kochsalzdiurese demonstriert nun folgender Versuch.

Versuch 33.

Kaninchen 2160 g. In Urethannarkose Freilegung der Blase, Einbinden der Doppelkanüle. Danach zunächst über eine Stunde Anurie.

5,34 Uhr intravenös 10 ccm 10%ige NaCl-Lösung, rechts lebhafte Harnflut, linker Ureter durch Gerinnselbildung verstopft.

Tropfenzahl von	5,34—5,35	Uhr	13	Tr.
	5,35—5,36	»	12	»
	5,36—5,37	»	13	»

5,37 Uhr Durchschneidung des rechten Vagus am Hals

5,37—5,38	Uhr	20	Tr.
5,38—5,39	»	19	»
5,39—5,40	»	12	»
5,40—5,41	»	13	»

Die Vagusdurchschneidung hat also eine kurzdauernde Zunahme der Salzdiurese zur Folge. Dieses Resultat wird durch den folgenden Versuch bestätigt, der gleichzeitig auch bereits die Beziehungen der Vaguswirkung zum Splanchnikus erörtert.

Versuch 35.

Vorbereitung wie gewöhnlich.

In Urethannarkose Durchschneidung des rechten Splanchnikus.

5,44 Uhr. Zur Einleitung einer lebhafteren Diurese 10 ccm 10%ige Kochsalzlösung intravenös. Sofort danach lebhafte Harnsekretion. Linke Kanülenhälfte verstopft.

Rechts:	5,56—5,57	»	11	»
	5,57—5,58	»	8	»

5,58 Uhr rechter Vagus durchschnitten, geringe Blutdrucksenkung, danach

5,58—5,59	Uhr	8	Tr.

Nach Ausgleich der Druckschwankung

	6,02—6,03	Uhr	16	Tr.
	6,03—6,04	»	16	»
	6,12—6,13	»	8	»
danach konstant			5	» pro Minute.

6,22 Uhr linker Vagus durchschnitten, danach keine Beeinflussung der Tropfenfolge.

6,33 Uhr nochmals 1 g Kochsalz intravenös.

Tropfenzahl pro Minute schwankt zwischen 33 und 28. Mechanische Reizung des peripheren Vagusstumpfes auf der rechten Seite. Während der Dauer der Reizung fällt die Tropfenzahl auf 18, nach Aufhören der Reizung steigt sie sofort wieder auf 25—20 pro Minute. Eine Wiederholung der Reizung hat den gleichen Erfolg.

Es tritt also auch bei durchschnittenem Splanchnikus nach Vagusdurchschneidung eine Zunahme der bestehenden Kochsalzdiurese auf und auf Reizung eines peripheren Vagusstumpfes folgt auf derselben Seite Abnahme der Harnsekretion. Die Durchschneidung des zweiten Vagus hat auf die gegenüberliegende Seite dann keinen Einfluß mehr.

In dem obenerwähnten Versuch Nr. 32 war nach linkseitiger Splanchnikusreizung Anurie aufgetreten. Erst nach Vagusdurchschneidung kommt die Sekretion wieder in Gang, und zwar auf der durchschnittenen Seite lebhafter als auf der gegenüberliegenden. Ferner konnten wir in anderen Versuchen zeigen, daß nach dem Abklingen der Diurese infolge Vagusdurchschneidung durch Durch-

schneidung des Splanchnikus die Harnabsonderung von neuem in die Höhe zu treiben war.

Die Beziehungen der Vagusdurchschneidung zur Piqûre erläutern folgende Versuche:

Versuch Nr. 23.

Nach der Piqûre auf der rechten und linken Hirnseite mit positivem Erfolg (deutliche Polyurie, Steigerung der NaCl-Ausscheidung von 0,04 auf 0,47 %) wird der linke Vagus durchschnitten; danach mäßige, nicht sehr lange anhaltende Blutdrucksenkung, während der die Urinsekretion stockt. Nach deren Ausgleich ist die Harnsekretion nicht lebhafter als vorher.

Versuch Nr. 25.

Nach der Piqûre auf der rechten Hirnseite mit positivem Erfolg (s. S. 66) Durchschneidung des rechten Vagus. Kein Einfluß auf den Blutdruck, die Diurese bleibt unverändert.

Als Kontrollversuch kann dann noch der folgende dienen.

Versuch Nr. 31.

Vorbereitung wie gewöhnlich. 7 Uhr: Piqûre auf der linken Seite, danach keine Polyurie, einige Zeit sogar vollkommene Hemmung der Diurese.

7,35 Uhr: rechts ein Tropfen Urin.

7,55 Uhr: Durchschneidung des rechten Vagus, danach Beginn der Urinsekretion.

8,5—8,45 Uhr: rechts etwa 2,5 ccm Urin (linke Kanüle verstopft).

Wir sehen also, daß die Vagusdurchschneidung, nach positiv ausgefallener Piqûre ausgeführt, keine fördernde Wirkung auf die schon bestehende vermehrte Harnabsonderung mehr ausübt; Vagusdurchschneidung allein oder Vagusdurchschneidung bei nichtgelungener Piqûre hat indessen Polyurie zur Folge. Nach allen diesen Versuchen ist also der Einfluß des Vagus auf die Nierenfunktion im ganzen ein ähnlicher wie der des Splanchnikus, nur ist seine Wirkung der Intensität nach viel geringer und zeitlich rascher abklingend.

Die Resultate unserer Versuche sind also in Kürze zusammengefaßt folgende:

1. Nach der Piqûre tritt Polyurie mit erhöhter prozentualer Cl-Ausscheidung auf.

2. Dieselbe Wirkung folgt auf die Durchschneidung des Splanchnikus.

3. Nach Durchschneidung des Splanchnikus einer Seite wirkt die Piqûre nur noch auf der Seite mit erhaltenem Splanchnikus.

Es liegt nahe, hieraus zu schließen, daß durch beide Eingriffe (Piqûre und Splanikusdurchschneidung) ein und dieselbe Bahn in verschiedener Höhe in gleichem Sinne beeinflußt wird. Daß diese aus dem Experiment gewonnene Vorstellung anatomisch zu begründen ist, lehren mehrere Arbeiten, die sich auf die Lokalisation zentraler sympathischer Bahnen beziehen. Solche Bahnen sind z. B. von Karplus und Kreidl[1]) im Mittel- und Zwischenhirn nachgewiesen worden, und speziell der Boden des vierten Ventrikels ist schon seit Claude Bernard als Sitz zahlreicher sympathischer Zentren bekannt. Wir müssen nach unseren Versuchen annehmen, daß eine Nervenbahn, die vom verlängerten Mark aus mit dem Splanchnikus zur Niere geht, durch die Piqûre getroffen wird. Aus den Untersuchungen von Nikolaides und Bradford geht nun hervor, daß die Wirkung auf dem Wege über das Rückenmark zustande kommt. Nikolaides[2]) fand nämlich nach Durchschneidung des Rückenmarkes zwischen dem elften und zwölften Brustwirbel während der Reizung am Halsmark keine Nierenveränderung. Hatte der Schnitt dagegen das Mark zwischen dem ersten und zweiten Lendenwirbel getroffen, so erblaßten während der Reizung beide Nieren vollständig. Bradford[3]) sah in Onkometerversuchen nach Reizung der ventralen Rückenmarkswurzeln zwischen dem sechsten Dorsal- und dem zweiten Lumbalsegment ebenfalls Nierenkontraktion. Es muß also die zur Niere gehende Bahn im unteren Dorsalmark das Rückenmark verlassen, was dem Austritt des Nervus Splanchnikus entspricht.

Der direkte Beweis, daß die Wirkung der Piqûre über das Rückenmark verläuft, müßte an sich mit der Rückenmarksdurchschneidung zu erbringen sein, und Eckhard hat dementsprechende Versuche auch angestellt. Die dabei auftretenden Blutdrucksenkungen machen aber eine Beurteilung der Nierenfunktion unmöglich.

Endlich ist auch die Beobachtung, daß die Wirkung der Piqûre beide Nieren betrifft, während die der Splanchnkiusdurchschneidung nur einseitig ist, mit der Annahme des Verlaufs der hier in Frage kommenden Bahn durch das Rückenmark vereinbar. Denn Dittmar[4]) und Nikolaides[5]) haben durch halbseitige Rücken-

---

1) Pflügers Archiv f. Physiol. Bd. 128, S. 138 u. Bd. 135, S. 401.
2) Arch. f. Anat. u. Physiol., phys. Abt. 1882, S. 28.
3) Journ. of Physiol. Bd. 10, S. 358.
4) Sächs. Ber. 25, 1873.
5) a. a. O.

marksdurchschneidung neben direkten Fasern für die Niere auch das Vorhandensein gekreuzter nachweisen können.

Größere Schwierigkeiten macht dagegen die Beantwortung der Frage, auf welche Weise es infolge der Piqûre und Nervendurchschneidung zur Vermehrung der Harnmenge und Steigerung der prozentualen NaCl-Ausscheidung kommt.

Der Einfluß des Sympathikus auf die Eingeweide, speziell die Niere, ist von jeher als ein vasomotorischer aufgefaßt worden, und wir haben zu prüfen, ob die von uns beobachtete Polyurie und Zunahme der prozentualen Kochsalzausscheidung zu dieser Annahme stimmt. Daß die Zunahme der Harnmenge nicht auf eine allgemeine Kreislaufwirkung und Veränderung der Blutzusammensetzung zurückzuführen ist, glauben wir jedesfalls mit Sicherheit aus unseren Versuchen schließen zu dürfen. Blutdrucksteigerung über die Norm, die, wie wir z. B. von Munk und Senator[1]) wissen allerdings eine Zunahme der Harnmenge zur Folge haben könnte, haben wir nie beobachtet. Die diesbezüglichen widersprechenden Angaben Eckhards dürften wohl auf technischen Unterschieden in der Versuchsanordnung beruhen; schon das Arbeiten am nichtnarkotisierten Tier bei Eckhard schafft hier unübersehbare Fehlerquellen. Andererseits war die Blutdrucksenkung, die wir nach Piqûre und Nervendurchschneidung stets bekamen, immer nur von kurzer Dauer und für das Resultat unserer Versuche bedeutungslos.

Daß der Wassergehalt und der Chlorbestand des Organismus keine Rolle spielte, haben wir oben ausführlich auseinandergesetzt. An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß wir in einigen Fällen zur Kontrolle auch das Blutserum vor und mehrmals nach der Piqûre auf seinen Chlorgehalt untersuchten. Änderungen haben wir aber dabei nicht auftreten sehen. Augenblicklich sind wir damit beschäftigt diese Untersuchungen durch Anwendung der Mikromethode von Bang[2]), die das Arbeiten mit beliebig oft entnommenen kleinen Blutproben gestattet, zu vervollständigen.

Es ist demnach nicht wohl anzunehmen, daß unter dem Einfluß der Piqûre oder der Nervendurchschneidung eine Mobilisierung von Chlor stattfindet, wie etwa der Zuckerstich zur Ausschüttung von Glykogen und auf dem Wege über die Hyperglykämie zur Glykosurie führt, vielmehr sprechen alle Beobachtungen dafür, daß es sich bei unserem »Salzstich« lediglich um intrarenale Vorgänge handelt.

---

1) Arch. f. pathol. Anat. u. Phys. Bd. 114, 1888, S. 1.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 50, 1913, S. 1.

Wenn also zur Erklärung der vermehrten Wasserabgabe zirkulatorische Momente innerhalb der Niere in Frage kommen, so müssen wir annehmen, daß unter der Einwirkung der Piqûre wie der Nervendurchschneidung eine Dilatation der Nierengefäße stattfindet. Zweifelhaft bleibt es allerdings immer noch, ob es sich dabei um eine Reizung der Dilatatoren oder um eine Lähmung der Konstriktoren handelt. Wollten wir eine Lähmung der Konstriktoren annehmen, so hätten wir uns vorzustellen, daß mit der Durchschneidung des Splanchnikus ein von diesem ausgehender Tonus aufgehoben würde, die Nierengefäße sich erweitern und dadurch die Polyurie auftrete. Die nachfolgende Durchschneidung des Vagus würde dann auch noch den von diesem aufrecht erhaltenen Kontraktionszustand beseitigen und erklären, daß sich die Wasserabgabe von neuem in die Höhe treiben ließe. Durch die Piqûre müßte dann gleichzeitig die tonische Innervation beider Nerven ausgeschaltet und so die Unwirksamkeit der Piqûre bei vorher durchschnittenen Nerven verständlich werden. Abgesehen von den Schwierigkeiten, die die Erklärung der vermehrten Kochsalzabgabe auch bei dieser Vorstellung machen würde, widerspricht ein derartig gleichartiges Verhalten des Vagus und Sympathikus den aus der Klinik und Pharmakologie sonst bekannten Erfahrungen. Es wäre auch unverständlich, warum die nach Splanchnikus- und Vagusausfall eintretende Wirkung so schnell wieder abklingt. Für die Piqûre könnte man ja annehmen, daß tiefer gelegene Zentren später vikariierend eintreten und den normalen Tonus wiederherstellten. Für den peripheren Splanchnikus und Vagus ähnliches zu postulieren, ist aber durch nichts gerechtfertigt.

Hingegen scheinen uns die Tatsachen mit der Annahme einer sowohl von der Piqûre wie von der Nervendurchschneidung ausgehenden Reizwirkung, die sich lediglich auf die Dilatatoren der Nierengefäße beschränkt, sehr wohl vereinbar. Wir können so die kurze Dauer der Funktionsänderungen, die wir beobachten, verstehen, und wir finden eine Erklärung für die Tatsache, daß durch eine zweite Piqûre, also den gleichen Reiz, am selben Tier von neuem die gleichen Erscheinungen wieder hervorzurufen sind. Nach Durchschneidung der peripheren Nerven muß die Piqûre aber deswegen unwirksam sein, weil die Bahn, die den vierten Ventrikel mit der Niere verbindet, unterbrochen ist. Als Stütze für unsere Ansicht mag auch noch erwähnt werden, daß sowohl von Bradford wie von Hallion und François-Frank[1]) der Nachweis von Dilata-

1) Zit. nach Nagel. Handb. der Physiol. Bd. II.

toren, die vom Rückenmark über den Splanchnikus zur Niere ziehen, bereits erbracht ist.

Genauere Einzelheiten hierüber wären durch Onkometerversuche nach der Piqûre und Nervendurchschneidung zu erfahren. Wir haben damit begonnen, jedoch sind unsere Resultate noch nicht zahlreich und gesichert genug, als daß hier darauf eingegangen werden könnte.

Eine besondere Besprechung verlangt noch die Erklärung der vermehrten Kochsalzabgabe. Handelte es sich nur um eine Zunahme der absoluten Kochsalzausscheidung, so wäre diese als Folge der Vasodilatation im Sinne einer gesteigerten Filtration, wie wir das bei fast jeder Wasser- und Salzdiurese sehen, sehr wohl verständlich. Die Erhöhung der prozentualen Kochsalzausscheidung ist indessen allein auf diese Weise ohne weiteres nicht zu erklären. Sie ist vergleichbar dem Verhalten der Niere bei der durch Purinkörper, insbesondere durch Theophyllin hervorgerufenen Diurese. Hatte man darin anfangs nach v. Schröder[1]), Rost[2]) u. a. immer eine spezifische Einwirkung auf die Nierenepithelien gesehen, so ist diese Ansicht doch nicht unwidersprochen geblieben. Insbesondere hat Löwi[3]) daran festgehalten, daß auch die Purinkörper nur auf das Gefäßsystem der Niere wirken. Er schloß das aus Onkometerversuchen und durch Feststellung einer Beschleunigung des Blutstromes in der Niere. Zur Erklärung der erhöhten prozentualen Kochsalzausscheidung muß er allerdings auf die Hilfshypothese einer gehemmten Rückresorption zurückgreifen. Daß aber beide Erscheinungen, Zunahme der Harnmenge und der prozentualen Kochsalzkonzentration tatsächlich, wenn auch nicht auf direktem Wege, nur infolge vasomotorischer Vorgänge in der Niere zustande kommen können, geht aus der Beobachtung hervor, die zuerst Erich Meyer[4]) bei der Digitalisbehandlung einiger Fälle von Stauungsniere gemacht hat und die erst jüngst Wittich[5]) wieder bestätigte. Hier trat bei konstanter Kochsalzzufuhr allein auf Digitalis, von der wir wissen, daß sie lediglich auf den Kreislauf wirkt, Polyurie und erhöhte Kochsalzkonzentration im Urin auf. Der Vorgang ist aber wohl der, daß mit der besseren Durchblutung die Nierenepithelien sich erholen und dann mehr sezernieren können.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 22, 1887, S. 39.
2) Ebenda Bd. 36, 1896, S. 18.
3) Ebenda Bd. 48, 1902.
4) Therapeut. Monatsh. XXV, 1911.
5) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, 1913, S. 128.

Unsere Resultate scheinen nun aber geradezu einen experimentellen Beweis für die Annahme einer spezifischen Sekretionswirkung neben der Beeinflussung des Gefäßapparates der Niere zu liefern. In den Fällen, bei denen wir Polyurie und Kochsalzausschwemmung gleichzeitig beobachteten, ist es natürlich sehr wohl denkbar, daß die zirkulatorischen Momente die Hauptrolle spielen und erst infolge dieser die erhöhte Leistung der Nierenepithelien zustande kommt. Wir haben indessen oben darauf hingewiesen, daß wir auch ohne oder fast ohne Zunahme der Harnmenge eine Erhöhung der Chlorkonzentration beobachteten, daß ferner auch zeitlich Polyurie und Kochsalzabgabe nicht einander parallel liefen. In diesen Fällen haben wir für die Wirksamkeit einer Vasodilatation keinen Anhaltspunkt. Wir können nur annehmen, daß die durch die Piqûre hervorgerufene Wirkung auf die Nierennerven die spezifisch sezernierenden Zellen der Niere direkt beeinflußt.

Zu demselben Schlusse führt uns auch die Betrachtung der quantitativen Verhältnisse der Cl-Ausscheidung. Solange die Chlorkonzentration im Urin hinter der des Blutes zurückbleibt oder sie gerade erreicht, kann es sich noch um eine einfache Filtration handeln. Nun beobachteten wir aber, wie aus den obenerwähnten Versuchen hervorgeht, zahlreiche Fälle, in denen ohne Erhöhung der Chlorkonzentration des Blutes, diese im Urin weit darüber hinausging. Der höchste von uns gefundene Wert betrug 0,936 % NaCl. Ohne die Annahme einer spezifischen Zellentätigkeit scheint uns vorerst eine Erklärung dieses Verhaltens nicht möglich. Beide Momente aber, Auftreten der erhöhten Chlorkonzentration ohne gleichzeitige Mehrausfuhr von Wasser und höhere Cl-Konzentration des Urins als des Blutes, sind wiederum nur mit der Annahme einer durch die Piqûre oder Nervendurchschneidung veranlaßten Reizwirkung vereinbar.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitalisgaben bei intravenöser Injektion.

Von

Dr. Don R. Joseph.

Associate of the Rockefeller Institute New York.

(Mit 4 Kurven.)

Daß die zuerst in Durchleitungsversuchen an überlebenden Organen[1]) festgestellten Gefäßwirkungen der Digitalissubstanzen auch bei der Digitaliswirkung im lebenden Tiere eine Rolle spielen, dafür haben schon zahlreiche plethysmographische Versuche den Beweis erbracht. Nach der intravenösen Injektion von noch keineswegs tödlichen Gaben hat man insbesondere die Gefäßerweiterung in der Niere genauer studiert. (Löwi und Jonescu[2]), Hedinger[3]). An den Darmgefäßen hat man vorwiegend Verengerung konstatiert und zwar auch nach Gaben, die den Blutdruck noch wenig ändern[2]). Daß bei jeder erheblichen Blutdrucksteigerung durch Digitalissubstanzen die Verengerung im ganzen Gefäßbaum über die gleichzeitige Erweiterung einzelner Gefäßgebiete überwiegt, geht schon aus der Tatsache hervor, daß das Minutenvolumen des Herzens während einer solchen Blutdrucksteigerung durch Digitalissubstanzen vermindert zu sein pflegt (Cushny[4]), Tigerstedt[5]), daß also eine Zunahme des gesamten peripheren Widerstands die wesentlichste Ursache der Blutdrucksteigerung nach größeren Gaben darstellt (vergl. auch de Heer[6]). Die Verengerung der Gefäße durch Digitalis beruht sicher auf einer

1) Vgl. Kobert, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. 1886, Bd. 22, S. 77.
2) Löwi und Jonescu, ebenda 1908, Bd. 59.
3) Hedinger, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1910, Bd. 100.
4) Cushny, Americ. Journal of exper. Med. 1897, Bd. 2.
5) K. Tigerstedt, Skandin. Archiv f. Physiologie 1907, Bd. 20.
6) de Heer, Archiv f. d. ges. Physiologie, 1912, Bd. 148.

peripheren Wirkung in der Gefäßwand. Einen analogen Angriffspunkt in der Gefäßwand selbst müssen wir auch der gefäßerweiternden Wirkung in der Niere zuschreiben, da Löwi[1]) dieselbe auch nach Nierennervendurchreißung erhielt, und da sich auch bei der Durchleitung überlebender Organe durch geeignete Dosierung der Digitalissubstanzen wie Verengerung so auch Erweiterung erzielen läßt. Neuerdings hat Meyer[2]) auch an den Koronargefäßen des lebenden Tieres Erweiterung nach Strophantin und Digipuratum beobachtet[3]).

Alle diese Feststellungen waren aber bisher nicht imstande, eine definitive Antwort auf die Frage zu geben, ob die Gefäßwirkungen auch bei den nicht toxischen Digitalisgaben, die für die Therapie in Betracht kommen, eine Rolle spielen. Versuche an überlebenden Organen sind in dieser Beziehung nicht unbedingt beweisend, sondern lassen nur gewisse Wahrscheinlichkeitsschlüsse für den Vergleich der Empfindlichkeit von Herz und Gefäßen zu[4]). Ich habe es daher auf Veranlassung von Professor Gottlieb unternommen, das Verhalten von Herztätigkeit und Gefäßweite in verschiedenen Gefäßgebieten nach der Injektion von sicher nicht toxischen Digitalisgaben einem näheren Studium zu unterziehen. Diese Aufgabe, durch plethysmographische Untersuchungen gleichzeitig an zwei Organen das Verhalten zweier Gefäßgebiete zu prüfen und in den gleichen Versuchen auch Aufschluß über das Verhalten der Herztätigkeit zu erhalten, bietet einige technische Schwierigkeiten. Dieselben waren aber durchaus nicht unüberwindbar. Insbesondere hat es sich gezeigt, daß man nicht blos die stürmische Wirkung größerer Digitalisgaben auf die Gefäßgebiete plethysmographisch verfolgen kann, sondern daß es auch gelingt, die Beobachtung des Organvolums von Niere und Darm bei gleichzeitiger Registrierung der Herztätigkeit in stundenlangen Versuchen nach kleinsten Gaben zu beobachten. Es soll in der vorliegenden Arbeit über die Ergebnisse von über 50 Versuchen berichtet werden, in denen das Verhalten der Nieren- und Darmgefäße nach kleinen Gaben von Strophantin und Digipuratum gleichzeitig mit der Registrierung von Kammerdruckkurven des Herzens plethysmographisch aufgeschrieben wurde.

---

1) Löwi und Jonescu, Archiv f. d. ges. Physiologie 1908, Bd. 59.

2) F. Meyer, Archiv f. Anat. u. Physiologie 1912, S. 223.

3) Dies steht allerdings im Widerspruche zu Versuchen am überlebenden Herzen von Rabe, (Zeitschrift für experim. Pathologie u. Therapie, 1912, Bd. 11). Doch dürfte die Dosierung in beiden Versuchsreihen schwer vergleichbar sein.

4) Vgl. R. Gottlieb, Therapeutische Monatshefte 1912, Juli.

Methodik.

Als Versuchstier diente in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Versuche das Kaninchen. Ich habe allerdings auch einige Versuche an Katzen angestellt. (Zwölf Versuche.) Ein wesentlicher Unterschied in den Herz- und Gefäßwirkungen an Katzen und Kaninchen war aber nicht vorhanden. Die Kaninchen wurden mit Urethan narkotisiert; sie erhielten 1,25 g pro Kilogramm in 10%iger Lösung subcutan injiziert. Künstliche Atmung war in allen Fällen notwendig, in denen die Kammerdruckkurven aufgenommen wurden. Durch Wärmkissen wurden die Tiere vor Abkühlung während der langdauernden Experimente geschützt.

Zur Einführung in das Cohnheim-Roysche Onkometer wurde die linke Niere durch einen seitlichen Schnitt zugänglich gemacht, sorgfältig von ihren Peritonealverbindungen befreit und rasch in das vorgewärmte Onkometer eingelegt, dessen Kammern mit Paraffinum liquidum gefüllt waren. Das Onkometer mit der Niere ließ ich sodann durch den kleinen Bauchschnitt in die Peritonealhöhle zurückschlüpfen und konnte es ohne Schwierigkeit in richtiger Lage erhalten.

Durch einen Medianschnitt wurde das Jejunum und obere Ileum aufsucht, die Enden einer Darmschlinge fest ligiert, nach oben und unten vom übrigen Darm abgetrennt und in einen Schäferschen Plethysmographen eingebracht, der aus Zinkblech geformt war. Durch eine Vaselinemischung geeigneter Konsistenz wurde die obere Glaswand des Plethysmographen sorgfältig abgedichtet. Der Zustand der eingeschlossenen Darmschlinge konnte während des ganzen Versuchs leicht kontrolliert werden. Nach einiger Übung war es möglich, die Präparation des Darms rasch und meistens ohne jede Stauung auszuführen. Die Größe der benützten Darmschlinge variierte nur wenig von Fall zu Fall.

In der Mehrzahl der Fälle wurde die Plethysmographie von Niere und Darm mit der Aufschreibung des Kammerdrucks im linken Ventrikel kombiniert. Nach Einleitung der künstlichen Atmung wurde der Thorax in der Medianlinie geöffnet, die Arteriae mammariae internae ligiert, das Pericard in der Medianlinie gespalten und durch Ligaturen ringsherum an die geöffnete Brustwand eingenäht. Dadurch wurde erstens die Lunge vor Austrocknung bewahrt, dann aber das Herz auch wie auf einem Teller in die Höhe gehoben. Sodann wurde mit einer feinen gekrümmten Dünndarmnadel ein Ligatur rund um die Spitze des linken Ventrikels angelegt. In der Mitte der so entstandenen Ligaturschlinge wurde ein feiner Schnitt in die

Herzwand gemacht und eine Herzkanüle durch die Ventrikelwand in die Höhle des linken Ventrikels eingestoßen und durch Zuziehen der Ligaturschlinge daselbst verankert. Ich benutzte einen Troikart, wie ihn Straub[1]) vor einiger Zeit beschrieben hat. Nach dem Zurückziehen des Mandrins wurde die Kanüle in geeigneter Lage gehalten und dabei jede Zerrung des Herzens vermieden. Die ganze Operation der Einführung konnte rasch und meist ohne Blutverlust ausgeführt werden. Das Herz schlug regelmäßig und kräftig, in einzelnen unserer Fälle über 3 Stunden lang. Blutgerinnung bereitete kaum Schwierigkeiten, da das die Kanüle mit dem Hürthleschen Manometer verbindende Röhrensystem mit einer Lösung gefüllt war, die 4,6 % Natriumbikarbonat und 7 % Natriumkarbonat enthielt.

Zur Registrierung des Blutdrucks wurde eine Carotis mit einem Quecksilbermanometer verbunden. Um die Volumveränderungen von Darm und Niere aufzuschreiben, bediente ich mich zweier Pistonrekorden nach Schlayer. Die Hebellänge dieser Schlayerschen Pistonrekorden war so eingerichtet, daß jede Volumänderung der Niere oder des Darms von je 1 ccm einen Ausschlag von 100 mm ergab. Mit anderen Worten, jedem Zuwachs oder jeder Abnahme von 1 mm Hebelausschlag in unseren Tabellen entsprechen ebenso viele Hundertel eines Kubikzentimeter der tatsächlichen Volumänderung des Organs. Das mittlere Volumen der Niere variierte nur wenig und betrug ungefähr 6 ccm. Das Volumen der von uns benutzten Darmschlingen variierte zwischen 17 nnd 21 ccm und betrug in den meisten Fällen etwa 19 ccm.

Wie das Onkometer, so wurden auch die Schlayerschen Registrierapparate mit flüssigem Paraffin gefüllt. Die zwischen dem Plethysmographen und dem Schreibapparat eingeschalteten Röhren waren wie der Darmplethysmograph selbst mit Luft erfüllt. Durch die Kombination von Luft und Flüssigkeitsübertragung wurde ein nur minimaler Druck auf das Organ im Plethysmographen ausgeübt. Die Schreibung funktionierte vortrefflich.

Wie schon erwähnt, war die Herzkanüle mit einem Hürthleschen Membranmanometer verbunden. Für unsere Zwecke genügte diese Einrichtung, um relative Veränderungen in der Stärke des Herzschlags zu beobachten, wenn sie auch nicht den absoluten Wert einer Änderung richtig wiederzugeben vermochte.

In den Kurven ist die Zeitschreibung zugleich die Abszisse für

---

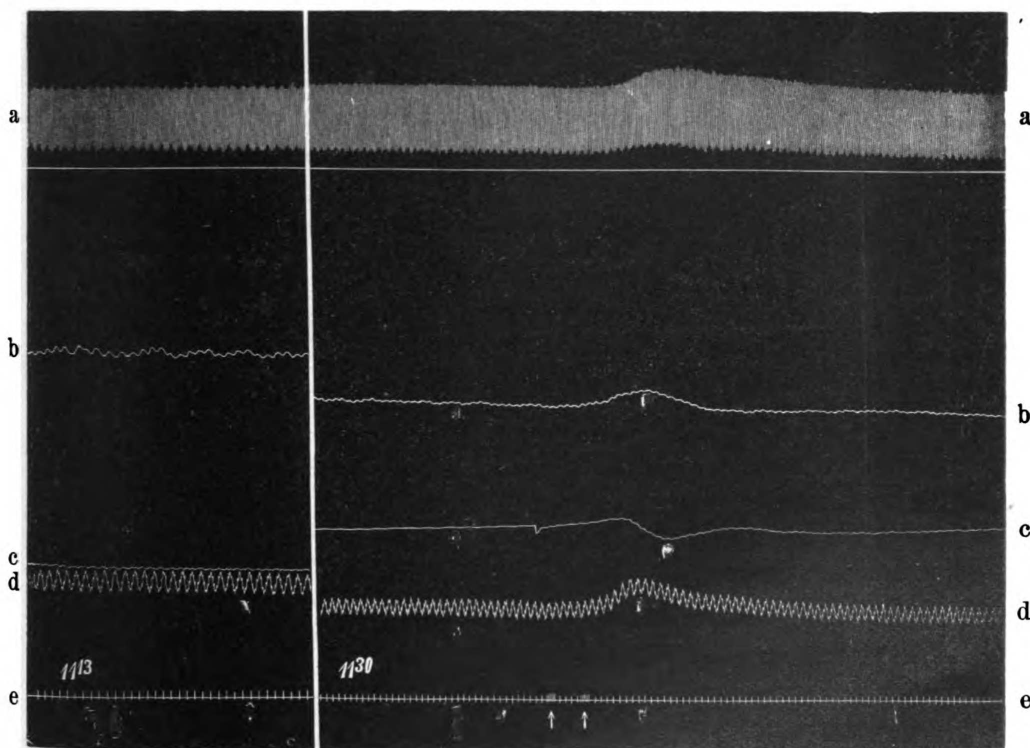
1) Straub, Verhandlungen der physikal.-med. Gesellschaft zu Würzburg 1907, S. 85.

den Blutdruck. Während der Injektion wurden Fünftelsekunden geschrieben.

Als Repräsentanten der Digitalisgruppe benutzte ich das g-Strophantinum crystalisatum (Thoms) und das Extractum Digitalis depuratum (Digipuratum), welches die Gesamtheit der in den Digitalisblättern enthaltenen Glykoside in einer in zwei pro Mille Soda leicht löslichen Form enthält. Ich benutzte eine Lösung von 0,5 mg Strophantin in 1 ccm und von 0,1 g Digipuratum in 1 ccm. Die angewandten Dosen von Strophantin variierten zwischen 0,005 mg bis zu 0,1 mg, die angewandten Dosen von Digipuratum zwischen 5 mg und 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Allen Injektionen ließ ich 0,5 ccm 0,9% NaCl nachfolgen, um die ganze Giftdosis in den Kreislauf zu bringen.

Ich beobachtete in den meisten Versuchen das folgende Vorgehen. Zunächst injizierte ich eine kleine Gabe des Digitalispräparates.

Kurve I.
Beispiel der Adrenaleinwirkung auf Herz und Gefäße.



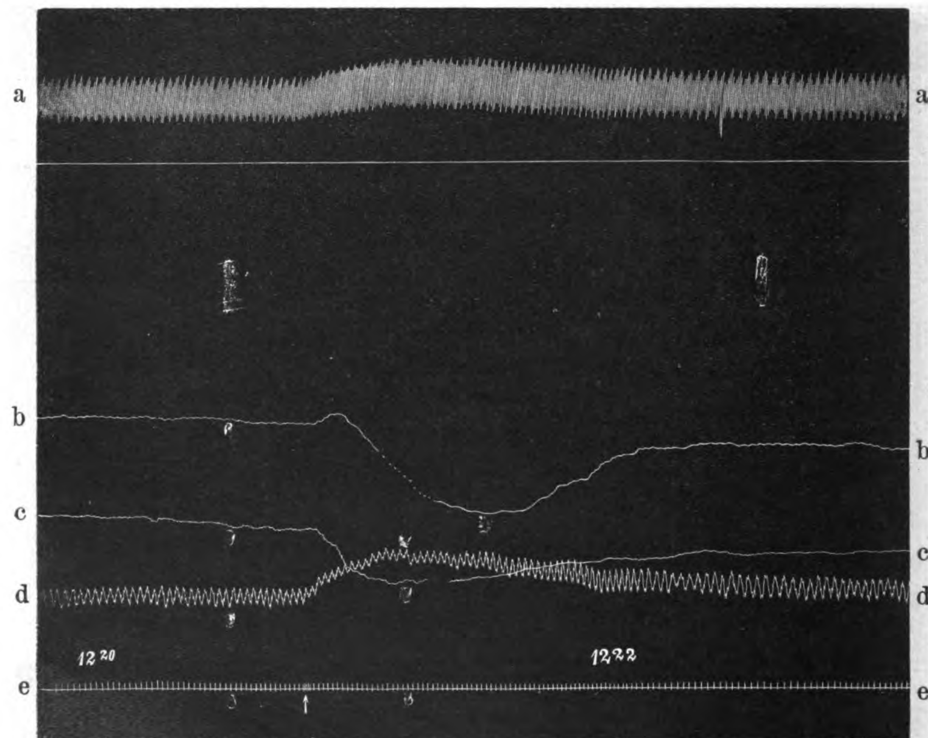
Versuch 56.
a = Innendruck des linken Ventrikels, b = Nierenvolumen, c = Darmvolumen, d = Blutdruck, e = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 11,12 Uhr.
(Kurve auf 1/2 verkleinert.) Zwischen ↑ ↑ Injektion.

Dann machte ich meistens eine Pause von mindestens 15 Minuten, um die Wirkungen auf Herz und Gefäßgebiete zu verfolgen. Dann erst wurde eine zweite Injektion einer größeren Gabe desselben Präparats gemacht. Mittlere und größere Gaben hatten dann, insbesondere am Darm, so langdauernde Gefäßverengerungen zur Folge daß dieselben nicht immer bis zu Ende verfolgt werden konnten.

Großen Wert haben wir darauf gelegt, den Zustand der Darm- und Nierengefäße während langdauernder Versuche ständig zu kontrollieren. Dies konnte zum Teil schon durch die Inspektion geschehen. Um uns gegen Ende der Versuche ein Urteil über die Reaktionsfähigkeit der Gefäßwände zu verschaffen, injizierten wir vor Beendigung der Versuche fast immer eine kleine Adrenalindosis (vgl. Kurve I). Ebenso prüften wir gegen Ende der Versuche auch noch die reflektorische Erregbarkeit der Darm- und Nierengefäße in den Plethysmographen mit Hilfe eines starken sensiblen Reizes, als den wir Ammoniak-

Kurve II.

Beispiel der Wirkung sensiblen Reizes auf Herz und Gefäße.



Versuch 51.
a = Innendruck des linken Ventrikels, b = Nierenvolumen, c = Darmvolumen, d = Blutdruck, e = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchc 12,02 Uhr. (Kurve auf 1/2 verkleinert.) Bei ↑ Reiz!

dämpfe auf die Nasenschleimhaut anwandten (vgl. Kurve II). Beide Proben zeigten, daß die Gefäße sich auch nach stundenlangen Versuchen immer noch in gutem Zustande befanden. Auch der allmähliche Rückgang einer durch Digitalissubstanzen hervorgerufenen Veränderung beweist den normalen Zustand des Gefäßapparats. In dieser Beziehung sei es erwähnt, das ich in einzelnen Versuchen auch nach einer Verengerung der Darmgefäße von 80 Minuten Dauer die Gefäße wieder zur Norm zurückkehren sah.

Allgemeine Übersicht über die gebrauchten Gaben.

Da die Resultate, die wir mit Strophantin und mit Digipuratum erhielten, nicht prinzipiell verschieden sind, so werden wir beide Versuchsreihen gemeinsam besprechen können. Unser Beobachtungsmaterial an normalen Versuchstieren umfaßt 29 gelungene Versuche mit Strophantin an 15 Kaninchen und 26 Digipuratum-Injektionen an 12 Kaninchen. Die Gaben variierten dabei von den kleinsten, fast unwirksamen Dosen bis nahe an die tödlichen; die weitaus größte Mehrzahl der Experimente beschäftigte sich aber mit der Wirkung solcher Gaben, die noch weit unter dem Schwellenwerte jeder toxischen Wirkung auf das Herz liegen.

Gaben von 0,005 mg pro Kilogramm Strophantin und Gaben von 5—10 mg pro Kiligramm Digipuratum sind die Schwellenwerte irgendwelcher Wirkungen am Kreislauf des Kaninchens. Auch noch Gaben bis 0,03 mg pro Kilogramm Strophantin werden von den Versuchstieren vertragen, ohne daß sich die ersten Anzeichen einer toxischen Wirkung, d. i. Irregularität des Herzens einstellen. Nach 0,05 mg pro Kilogramm Strophantin sieht man schon öfters Irregularität des Herzschlags eintreten, besonders, wenn schon eine frühere Strophantin-Injektion vorangegangen ist. Wenn nach 0,05 mg überhaupt Unregelmäßigkeit des Herzschlags entsteht, so geht sie bald vorüber, und auch mehrfach wiederholte Injektionen dieser Gabe töten die Tiere nicht. Das Herz schlug in solchen Experimenten über 4 Stunden lang nach der letzten Injektion von 0,05 mg noch regelmäßig und stärker als normal. Nach 0,1 mg pro Kilogramm Strophantin tritt bereits eine deutliche Giftwirkung auf das Herz ein, und wenn vorher schon einmal 0,05 mg injiziert waren, so wirkte die Gesamtmenge von 0,15 mg pro Kilogramm Strophantin in drei Fällen letal. Auch nach Heffter[1]) beträgt die letale Dosis von

1) Heffter, Therap. Monatshefte 1909, Bd. 23, S. 45.

Strophantin für Kaninchen bei intravenöser Injektion 0,16 pro Kilogramm. Die Mehrzahl der von uns studierten Strophantin-Wirkungen bezieht sich, wie die Tabellen belegen, auf die Gabengrößen von von 0,005 bis 0,05 mg pro Kilogramm, sie bewegen sich also zwischen $^1/_{30}$ und $^1/_3$ der letalen Dosis.

Die wirksamen Gaben von Digipuratum beginnen bei etwa 5—10 mg pro Kilogramm Kaninchen und die Dosis letalis minima liegt bei ungefähr 200 mg. Es ist bemerkenswert, daß das Digipuratum, wie uns einige Versuche zeigten, für Katzen erheblich toxischer ist als für Kaninchen. An dem von uns als Versuchstier verwendeten Kaninchen rief die Injektion von 25—30 mg pro Kilogramm Digipuratum noch niemals irgendwelche toxische Wirkungen am Herzen hervor. Erst Gaben von 100 mg Digipuratum pro Kilogramm erzeugten in den meisten Fällen vorübergehende Irregularität des Herzens, besonders wenn einige Zeit vorher schon eine frühere Injektion vorangegangen war. Meist dauert die Periode der Unregelmäßigkeit nur wenige Minuten; nur in zwei Versuchen war sie von längerer Dauer. Die Mehrzahl unserer Digipuratum-Versuche beschäftigten sich mit den Wirkungen von 25—30 mg pro Kilogramm, eine kleinere Anzahl mit geringeren Gaben (5—12 mg) und mit größeren Gaben bis etwa 100 mg pro Kilogramm; die Gabengrößen variierten also, wie die Tabellen belegen, von etwa $^1/_{30}$ bis zu $^1/_2$ der letalen Dosis und betrug meist $^1/_{10}$ derselben.

Die von uns verwandten Gaben von Strophantin und Digipuratum bewirkten immer nur eine ganz unbedeutende Blutdrucksteigerung. Selbst 0,05 mg Strophantin hatte niemals einen blutdrucksteigernden Effekt von über 10 mm Hg, geringere Gaben riefen kaum eine Steigerung von über 5 mm hervor. Auch die Blutdrucksteigerung nach 10—50 mg pro Kilogramm Digipuratum war ungemein gering; nur in 2 von 19 Injektionen mit diesen Gaben betrug sie über 8 mm Hg. 5 mg per Kilogramm Digipuratum veränderten weder Blutdruck noch Pulszahl und auch ihre Wirkung auf Nieren- und Darmgefäße waren nur eben noch zu beobachten, so daß diese Gabe wohl schon unter der Schwelle sicherer Wirksamkeit liegt.

Auch der Effekt der von uns meist benützten kleinen Gaben auf die Pulsfrequenz war ein sehr geringer. Nach Gaben bis 0,03 mg pro Kilogramm Strophantin wurde der Herzschlag bald um 3 bis 6 Schläge pro Minute beschleunigt, bald blieb er unverändert und nur in vier Fällen von zwölf Injektionen trat eine Verlangsamung um 6—12 Pulse pro Minute ein. Ebenso riefen Gaben von 10 bis

25 mg pro Kilogramm Digipuratum bald eine geringe Zunahme, bald eine Verlangsamung um 3—9 Pulse in der Minute hervor, bald blieb die Pulszahl unverändert. Nach Gaben von 50 mg pro Kiligramm und darüber zeigte das Herz immer Verlangsamung, die bis 18 Pulse pro Minute betrug.

Wir haben somit mit Gaben gearbeitet, die kaum blutdrucksteigernd wirkten und an normalen Versuchstieren auch nur inkonstante Wirkungen auf die Pulsfrequenz zeigten.

Dagegen ergab die Aufzeichnung der Kammerdruckkurven mit Hilfe der Straubschen Troikart-Kanüle und des Hürthleschen Gummimanometers auch schon bei Gaben von 0,005—0,02 mg Strophantin (8 untersuchte Fälle) und nach Gaben von 10—25 mg pro Kilogramm Digipuratum eine deutliche Zunahme der Stärke der Ventrikel-Kontraktion. Die Kammerdruckkurve nahm schon etwa 1 bis 2 Minuten nach der Injektion gegenüber der Vorperiode an Höhe zu; die Herztätigkeit blieb in den einzelnen Versuchen verschieden lange verstärkt. Nach größeren Gaben von Strophantin oder Digipuratum schlug das Herz fast immer bedeutend stärker als vorher; nach 100 mg Digipuratum pro Kilogramm blieb z. B. die Verstärkung des Kammerdrucks 1—2 Stunden lang bestehen.

Tabelle I.

Wirkung von Strophantin auf die Ventrikelkontraktion des Herzens.

Nummer des Versuchs	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Puls-frequenz pro Minute	Höhe der Ventrikelkontraktion	
				vor der Injektion	nach der Injektion
57	0,005	+ 2	— 6	9,40	10,00
61	0,005	+ 3	± 0	11,40	12,75
63	0,005	+ 3	+ 6	13,10	14,00
64	0.01	+ 1	— 6	10,30	10,60
64	0,02	+ 5	+ 3	14,40	14,70
62	0,05	+ 31	+ 27	11,25	14,10

Wir haben nun die Wirkung auf die Nierengefäße und auf die Darmgefäße für jene kleine Gaben von Strophantin und Digipuratum untersucht, welche nur wenig über dem Schwellenwerte einer nachweisbaren Wirkung auf den Kreislauf liegen. Es handelt

Tabelle II.

Wirkung von Digipuratum auf die Ventrikelkontraktion des Herzens.

Nummer des Versuchs	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mg	Puls-frequenz pro Minute	Höhe der Ventrikelkontraktion	
				vor der Injektion	nach der Injektion
56	4,8	+ 1	— 3 (?)	15,00	15,40
52	6,3	+ 3	— 6	7,50	8,40
51	11,7	+ 4	± 0	9,50	10,10
59	25,0	+ 2	— 3	11,50	11,75
60	28,0	+ 4	— 6	10,50	11,75
50	33,0	+ 11	+ 12	10,75	13,70
58	109,0	+ 23	— 18	11,00	13,75
60	112,0	+ 13	{ + 6 — 42	12,75	16,00

sich um Gaben, die einen sehr geringen Einfluß auf den Blutdruck und einen eben meßbaren Einfluß auf die Herztätigkeit haben, aber noch in keiner Weise toxisch auf das Herz wirken.

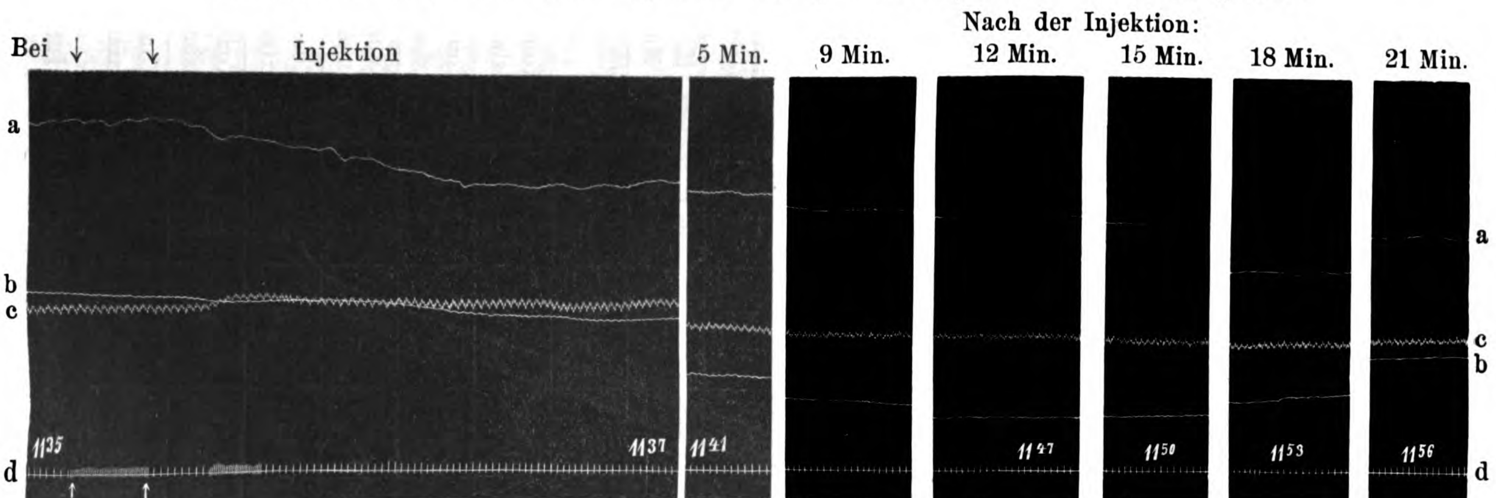
Über die Veränderungen der Darmgefäße nach intravenöser Injektion kleiner Strophantin- und Digipuratumgaben.

Die Einwirkung des Strophantins auf die Darmgefäße ergab ein völlig eindeutiges Resultat. In diesem Gefäßgebiete trat nach Gaben von Strophantin zwischen 0,005—0,05 mg pro Kilogramm — mit einer einzigen Ausnahme unter 20 Versuchen — immer Verengerung ein (vgl. Kurve III).

Im allgemeinen ist der Verlauf des plethysmographischen Versuchs der folgende: 1—2 Minuten nach der Injektion begann der Schreiber des Plethysmographen zu sinken; die Verengerung war dabei immer eine allmähliche. Der Schreiber sank kontinuierlich oft 15—25 Minuten lang. Insbesondere nach den größeren Strophantindosen war die Gefäßverengerung eine so anhaltende, daß es aus technischen Gründen unmöglich war, ihren Rückgang abzuwarten. In einigen Fällen konnte aber doch die Rückkehr zur Norm oder

Kurve III.

Wirkung von Strophantin (etwa $^1/_3$ letale Dosis) auf Herz, Nieren- und Darmgefäße.



Versuch 32.

a = Nierenvolumen, b = Darmvolumen, c = Blutdruck, d = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 11,18 Uhr.

(Kurve auf $^1/_2$ verkleinert.)

wenigstens der Beginn der Wiedererweiterung der Gefäße beobachtet werden; diese Fälle, sowie vor allem die Konstanz der Resultate in allen Versuchen beweisen zur Genüge, daß die lange Dauer der Verengerung auch in den Fällen, in denen das Abklingen der Erscheinung nicht abgewartet werden konnte, nicht etwa durch methodische Versuchsfehler bedingt war.

Tabelle III.

Wirkung von 0,005—0,03 mg Strophantin auf die Darmgefäße.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Darmvolumen $^{1}/_{100}$ cm^3	Anmerkung
57	1.	0,005	+ 2	+ (?)	Veränderung der Herztätigkeit zweifelhaft.
61	1.	0,005	+ 3	+ 2 — 17	Maximum der Konstriktion nach 21 Minuten; während 10 Min. blieb sie konstant.
63	1.	0,005	+ 3	— (?)	Allmähliche Konstriktion; die genaue Größe nicht meßbar.
61	2.	0,01	+ 3	+ 1 — 34	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum nach 24 Min.
63	2.	0,01	+ 5	— 64 (?)	Allmähliche Konstriktion; die Zahl nicht ganz sicher.
64	1.	0,01	+ 1	— 30	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum nach 29 Minuten.
34	1,	0,02	+ 5	— 14	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 4 Min. nicht.
64	2.	0,02	+ 5	— 29	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum nach 38 Minuten.
27	1.	0,025	+ 5	— 4	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 5 Min. nicht.
29	1.	0,025	+ 5	— 10	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in $3^1/_2$ Min. nicht.
25	1.	0,03	+ 8	— 4	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 11 Min. nicht.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Inspektion der Darmgefäße im Plethysmographen jedesmal zeigte, daß die Gefäße gut pulsierten und der Tonus der Darmmuskulatur erhalten blieb. Meist änderte sich

auch die Farbe des Darms nicht merklich, nur in einzelnen Fällen verlor der Darm seine frühere hellrote Farbe, wurde blaß und nahezu blutleer, und die Arterien des Mesenteriums erschienen geradezu fadenförmig. Der Blutdruck entfernte sich auch in diesen Fällen nicht weit von der Norm. Wenn der geschilderte langdauernde Effekt der Strophantin-Injektion, dessen Rückgang gerade in diesen Fällen stärkster Wirkung nicht abgewartet werden konnte, an Stelle der kontinuierlichen Verengerung der entgegengesetzte, eine Erweiterung, gewesen wäre, so hätte man an einen methodischen Fehler durch Stauung im Plethysmographen denken müssen. Gegen eine kontinuierliche Verengerung indessen kann man bei gleichbleibendem oder etwas steigendem Blutdruck einen Einwand nicht erheben.

Die geschilderte Verengerung der Darmgefäße nach Strophantin war bei allen Gaben über 0,005 mg pro Kilogramm nachweisbar. Diese Dosis liegt an der Grenze der Wirksamkeit; in zwei Fällen unter drei Versuchen mit 0,005 mg war die Veränderung in dem Volumen des Darms eine so geringe, daß sie zweifelhaft erschien, in dem dritten Fall trat eine deutliche Verengerung von 17 mm Hebelausschlag ein, nachdem ihr eine vorübergehende geringe Erweiterung von 2 mm Hebelausschlag vorangegangen war. Das Ausmaß der Verengerung nach den größeren Gaben war nicht konstant. Es ist uns nicht möglich, die Endeffekte von Gaben verschiedener Größe miteinander zu vergleichen, weil in den meisten Fällen infolge der langen Dauer der Wirkung die Beobachtung nicht verfolgt werden konnte, bis das Maximum der Verengerung erreicht war. Nur in 8 von 20 Minuten wurde die Beobachtung fortgesetzt, bis die Gefäßverengerung rückgängig wurde, bzw. bis sich wieder der Schreiber zu heben begann. In diesen acht Versuchen betrug die mittlere Dauer der Verengerung bis zur Erreichung des Maximums im Mittel 23 Minuten. In einzelnen der Versuche, in denen der Rückgang nicht abgewartet wurde, war die Dauer der Verengerung aber erheblich größer; in Versuch 62 und Versuch 24 z. B. waren die Blutgefäße noch nach 61 bzw. nach 39 Minuten dauernder Beobachtungszeit noch immer in Verengerung begriffen.

Der Vergleich der Tabellen III und IV zeigt, daß im allgemeinen mehr noch als die Dauer auch die Größe des Ausschlags mit der Höhe der Gabe wächst, soweit die unvollständig durchgeführte Beobachtung einen Vergleich zuläßt. (Tabelle IV siehe nächste Seite.)

Es mag nochmals erinnert werden, daß eine einzige Ausnahme in der Reaktion der Darmgefäße gegen Strophantin in unseren Versuchen vorkam. In diesem Versuche, Nr. 25, rief die Gabe von 0,05 mg pro Kilogramm eine Erweiterung von 29 mm hervor, die nach 5 Minuten ihr Maximum erreichte und die während der nächsten 22 Minuten nicht ganz vollständig zurückging. Die Geschwindigkeit, mit der die Dilatation in

diesem Falle verlief, steht im Gegensatz zu der Langsamkeit, mit der sich sonst die Gefäßverengerung entwickelte. Hier läge der Einwand nahe, daß es sich um Stauung gehandelt hat; doch habe ich mich von dem guten Aussehen des Darm überzeugt.

Tabelle IV.

Wirkung von 0,05 mg Strophantin auf die Darmgefäße.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite oder dritte Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Darmvolumen $^1/_{100}$ cm³	Anmerkung
18	1.	0,05	+ 5	— 9	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 4 Min. nicht.
24	1.	0,05	+ 9	— 117	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 29 Min. nicht.
62	1.	0,05	+ 31	— 177	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 61 Min. nicht.
24	2.	0,05	+ 10	— 129	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 39 Min. nicht.
25	2.	0,05	+ 10	+ 29	Maximale Dilatation nach 5 Minuten. Langsame Umkehr nach 22 Minuten.
27	2.	0,05	+ 5	— 112	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 23 Min. Langsame Umkehr.
29	2.	0,05	+ 9	— 53	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 18 Minuten.
23	3.	0,05	— 22	— 65	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 15 Minuten.
61	3.	0,05	+ 13	— 64	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 24 Min. und bleibt in den nächsten 16 Minuten konstant.
63	3.	0,05	+ 8	— 73	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 23 Minuten.
64	3.	0,05	+ 5	— 38	Die Konstriktion erreichte ihr Maximum in 13 Min. und ging dann um 10 mm zurück.

Die Reaktion der Darmgefäße gegen Digipuratum ist nicht so einfach wie die gegen Strophantin. Zwar besteht der mächtigste und langdauerndste Effekt einer Digipuratum-Injektion auf die Darm-

gefäße gleichfalls in einer Verengerung derselben; nach Digipuratum ist aber auch ein Stadium der Gefäßerweiterung deutlich ausgesprochen und fast in jedem Falle nachweisbar.

In Gaben zwischen 10 und 100 mg pro Kilogramm erzeugte Digipuratum nahezu in allen unseren Versuchen zunächst eine vorübergehende Erweiterung der Darmgefäße, der dann eine langdauernde Verengerung als der wesentlichere Effekt nachfolgte. Bei der noch kleineren Gabe von 5 mg pro Kilogramm, mit der wir drei Versuche anstellten, trat eine eben nachweisbare Erweiterung der Darmgefäße ein, ohne daß derselben eine Verengerung nachfolgte. (Tab. V.) Aber diese Gabe ließ noch keine sichere Wirkung auf die gleichzeitig registrierten Kammerdruckpulse er-

Tabelle V.

Wirkung von Digipuratum auf die Darmgefäße. I. Kleine Dosen.

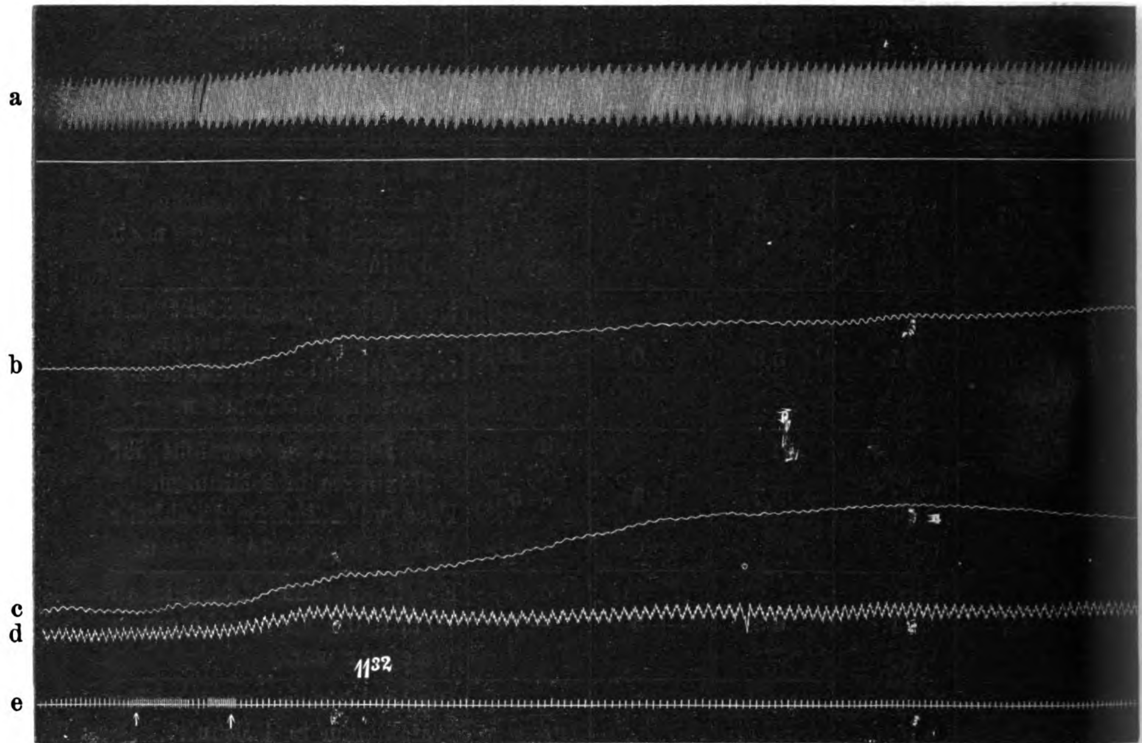
Nummer des Versuchs	Erste oder zweite Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Darmvolumen $^1/_{100}$ cm³	Anmerkung
56	1.	4,8	+ 1	+ 7	Die Dilatation erreicht das Maximum in 8 Minuten. Langsamer Rückgang nach 5 Minuten.
55	1.	5,3	± 0	+ 6	Die Dilatation erreicht das Maximum in 2 Minuten. Unvollständige Rückkehr zur Norm nach 5 Minuten.
53	1.	5,7	+ 3	+ 5	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Fast vollständige Rückkehr zur Norm in 14 Minuten.
52	1.	6,3	+ 3	— ?	Es fand eine Konstriktion statt, die aber nicht genau meßbar war.
55	2.	10,6	+ 4	+ 4 — 2	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 2 Minuten.
51	1.	11,7	+ 4	+ 3 — 27	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1½ Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 15 Minuten.

kennen, so daß sie wahrscheinlich noch unter der Grenze der Herzwirksamkeit liegt. Nach allen anderen Gaben wurde die anfängliche Erweiterung nach der Digipuratum-Injektion fast immer bald überwunden und ging in eine kräftige Verengerung der Darmgefäße über.

Wir beschreiben zunächst den Verlauf des plethysmographischen Versuchs nach der Injektion von 25—30 mg pro Kilo-

Kurve IV.

Wirkung von Digipuratum (etwa $^1/_{10}$ letale



Versuch 50. a = Innendruck des linken Ventrikels, b = Nierenvolumen, c = Darm-

Bei ↑ ↑ Injektion! (Kurve auf

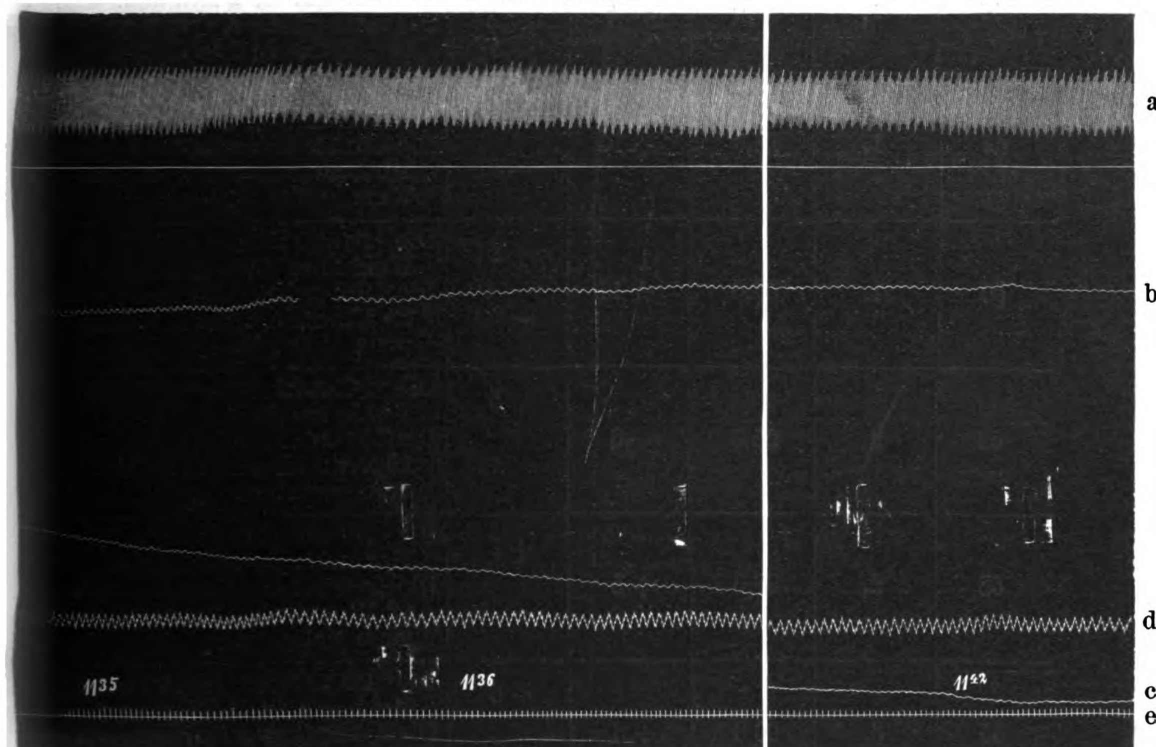
gramm Digipuratum. (Tabelle VI.) Die bald nach der Injektion einsetzende Erweiterung war nahezu immer vorhanden, sie war aber von kurzer Dauer und gewöhnlich von geringem Ausmaß und überstieg nur in einem Falle 7 mm Hebelausschlag. Die Erweiterung erreichte sehr rasch ihr Maximum (in 13 von 14 Injektionen schon nach 1 bis 3 Minuten), und sogleich nach der Erreichung des Maximums begann die Kurve ohne ein Plateau wieder zu sinken und kehrte sehr rasch — in 19 Versuchen nach weniger als $4^1/_2$ Minuten — wieder zur Norm zurück. Die Erweiterung ging dann kontinuier-

lich in eine Verengerung der Darmgefäße über, die nach mittleren und größeren Dosen nahezu immer den bei weitem mächtigeren und bei weitem länger andauernden Effekt der Injektion darstellt. (Vgl. Kurve IV.)

So entstand nach 8 von 9 Injektionen von 25—30 mg pro Kilogramm Digipuratum als prädominierender Erfolg eine lang dauernde Verengerung. Nur in drei dieser Versuche wurde die Verengerung

Kurve IV.

Dosis) auf Herz, Nieren- und Darmgefäße.



volumen, d = Blutdruck, e = Zeit in Sekunden; Beginn des Versuchs 11,30 Uhr. 1/2 verkleinert.)

so lange verfolgt, bis sie ihr Maximum erreichte. Dasselbe betrug in den drei Fällen einen Hebelausschlag von 25, von 19 und von 7 mm und war 22, 15 und 12 Minuten nach der Injektion erreicht. In den übrigen fünf Fällen, in denen die Beobachtung abgebrochen wurde, bevor der maximale Effekt erreicht war, betrug indessen das Ausmaß der Verengerung meist noch einen höheren Wert und ihre Dauer war auch schon eine längere, als die Beobachtung abgebrochen wurde, als gerade in diesen drei Fällen. Die Verengerung betrug im allgemeinen zwischen 21 und 97 mm Hebelausschlag und nahm

Tabelle VI.

Wirkung von Digipuratum auf die Darmgefäße. II. Mittlere Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite oder dritte Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Darmvolumen $^{1}/_{100}$ cm³	Anmerkung
46	1.	28,0	+ 7	+ 5 — 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 12 Minuten.
49	1.	25,0	+ 15	+ 4 — 21	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 10 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
50	1.	33,0	+ 11	+ 24 — 53	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 25 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
52	2.	25,0	+ 6	+ 5 — 19	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion ist noch nach 15 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
53	2.	28,5	+ 5	+ 7 — 31	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 19 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
55	3.	26,3	+ 3	+ 6 — 40	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 25 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
56	2.	24,0	+ 4	+ 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 7 Minuten.
59	1.	25,0	+ 2	+ 3 — 97	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion ist noch nach 29 Minuten nicht zum Maximum gelangt.
60	1.	28,0	+ 4	+ 10 — 25	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist nach 22 Minuten fast maximal.

noch nach wenigstens 10—29 Minuten zu, als die Beobachtung abgebrochen wurde. Im Gegensatz zu der rasch sich entwickelnden und rasch wieder abklingenden primären Erweiterung war somit sowohl der Anstieg als der Verlauf der nachfolgenden Verengerung immer ein allmählicher und erfolgte nie sprungweise.

Die Wirkung von 5 mg pro Kilogramm Digipuratum auf die Kammerdruckschwankungen war recht zweifelhaft. Nach zwei von drei Injektionen dieser Gabe war sicher keine Zunahme in der Stärke der Herzkontraktion zu verzeichnen, und an einem dritten Versuchstier war der Ausschlag nach dieser kleinen Gabe jedenfalls noch sehr gering. 5 mg pro Kilogramm Digipuratum scheinen somit noch unter der Schwelle deutlicher Wirksamkeit auf das Herz zu stehen. (Vgl. Tab. II, S. 90).

In den drei Versuchen, in denen wir diese kaum noch herzwirksame Dosis von nur 5 mg pro Kilogramm Digipuratum injizierten, war, wie Tabelle V zeigt, der Erfolg ein anderer als nach den mittleren und größeren Gaben. Nach diesen kleinsten Gaben folgte der primären Erweiterung keine Verengerung der Darmgefäße nach. Auch war die Erweiterung der Darmgefäße in diesen drei Fällen von längerer Dauer als nach den größeren Gaben, in denen sie von einer nachfolgenden Verengerung abgelöst wurde. In diesen Versuchen mit 5 mg pro Kilogramm wurde das Maximum der Erweiterung in 2—8 Minuten erreicht, und in zwei Fällen war der Rückgang auch nach 5 Minuten, im dritten Fall selbst nach 14 Minuten noch unvollständig. Diese Unterschiede in dem Verlauf der Gefäßerweiterung, je nachdem diese Reaktion allein in Erscheinung trat oder von einer Verengerung nachgefolgt war, sind von Wichtigkeit für die Deutung unserer Beobachtungen.

Man kann die Wirkung der mittleren etwa $^1/_{10}$ letalen Gaben von Digipuratum (25—30 mg. pro Kilogramm) auf die Darmgefäße normaler Kaninchen demnach wie folgt zusammenfassen: eine geringe primäre Erweiterung von etwa 8 mm Hebelausschlag war fast immer vorhanden. Sie erreichte ihr Maximum sehr rasch — innerhalb 3 Minuten nach der Injektion — und auch der Rückgang zur Norm erfolgte verhältnismäßig rasch, so daß sich der ganze Vorgang der Erweiterung innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Injektion abspielte. Von da ab begannen die Darmgefäße sich ganz allmählich zusammen zu ziehen; im Mittel der Versuche dauerte es über 20 Minuten lang, bis das Maximum dieser Verengerung erreicht war, die im Mittel aller Beobachtungen 37 mm Hebelausschlag betrug. Dabei war aber die Verengerung in der Mehrzahl der Ver-

suche nicht bis zu ihrem Maximum verfolgt worden. Die Verengerung der Darmgefäße übertrifft demnach den vorhergehenden er-

Tabelle VII.

Wirkung von Digipuratum auf die Darmgefäße. III. Große Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite, dritte oder vierte Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Darmvolumen $^1/_{100}$ cm³	Anmerkung
58	1.	109,0	+ 23	+ 8 — 181	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $1^1/_2$ Minuten. Allmähliche Verengerung! Nach 50 Minuten noch in Zunahme begriffen.
60	2.	112,0	+ 13	+ 12 — 63	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Die Konstriktion ist nach 22 Minuten maximal.
57	2.	96,0	+ 7	+ 20 — 32	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Allmähliche Verengerung! Nach 53 Minuten noch in Zunahme begriffen.
56	3.	96,0	+ 8	+ 20 — 32	Allmähliche Dilatation! Nach 5 Minuten maximal. Allmähliche Konstriktion! Nach 35 Minuten noch in Zunahme begriffen.
52	3.	100,0	+ 8	+ 15 — 12	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Allmähliche Verengerung! Nach 20 Minuten noch in Zunahme begriffen.
53	3.	114,0	— 10 + 3	— 227	Allmähliche Konstriktion! Nach 73 Minuten noch in Zunahme begriffen.
55	4.	105,0	— 4	— 77	Allmähliche Konstriktion! Nach 20 Minuten noch in Zunahme begriffen.

weiternden Effekt der Digipuratum-Injektion mindestens um das fünffache nach ihrer Größe und mindestens um das siebenfache nach der Dauer ihrer Entwicklung.

Nach größeren etwa 1/3 letalen Gaben ist, wie aus der Tabelle VII hervorgeht, gewöhnlich auch das Ausmaß der erreichten Verengerung deutlich größer und auch die Wirkungsdauer dürfte noch eine längere sein, da das Maximum wenigstens nach diesen 30 mg überübersteigenden Gaben nach 20 Minuten noch niemals erreicht war, sondern in den Fällen, in denen die Beobachtungsdauer so weit ausgedehnt wurde, die Verengerung noch weit länger fortschritt.

Nach sieben Injektionen von etwa 100 mg pro Kilogramm Digipuratum wurde immer eine erhebliche Verengerung erhalten. In einem Fall betrug sie nur 12 mm Hebelausschlag, abgesehen von dieser einzigen Ausnahme variierte die Verengerung zwischen 32 und 227 mm. Nach drei Injektionen wurde die Beobachtung 50, 53 und 73 Minuten lang fortgesetzt, ohne daß in dieser Zeit das Maximum der Verengerung erreicht worden wäre. Nur bei zwei von sieben Injektionen dieser Gaben fehlte eine vorhergehende Erweiterung; in den andern fünf Versuchen war die durchschnittliche Größe der erreichten Erweiterung sogar gleichfalls erheblicher als nach den kleineren Gaben von 25—30 mg.

Im allgemeinen läßt sich also sagen, daß das Digipuratum an den Darmgefäßen zweierlei Wirkungen entfaltet: eine erweiternde und eine verengernde. Die Verengerung fehlt nur nach den kleinsten Gaben, die noch nicht auf das Herz wirken. Die Erweiterung fehlt nur selten nach größeren Dosen. Nach den mittleren, etwa 1/10 letalen sowie nach den größeren etwa 1/3 letalen Dosen sind beide Wirkungen deutlich ausgesprochen und zwar überwiegt zunächst der erweiternde Einfluß und führt zu einer vorübergehenden Erweiterung, der dann eine viel mächtigere und länger dauernde Verengerung nachfolgt.

Doch kommen auch Ausnahmen von der Regel vor, daß derart gewählte Gaben Erweiterung und Verengerung der Darmgefäße hintereinander hervorrufen. So erhielten wir in drei Versuchen mit je 50 mg. pro Kilogramm Digipuratum nur Erweiterung der Darmgefäße, wie wir es sonst nur nach den fünfmal kleineren Gaben gesehen hatten, und die Erweiterung dauerte hier ähnlich wie sonst die Verengerung verhältnismäßig lange Zeit an. Allerdings handelte es sich dabei immer um zweite Injektionen, niemals um eine erste! Dagegen wurde in einem vierten Fall mit der gleichen Dosis nach einer vorübergehenden Erweiterung eine mächtige Verengerung der Darmgefäße erzielt.

Bevor wir die mitgeteilten Beobachtungen zu deuten versuchen, wollen wir zunächst über das in den gleichen Versuchen ermittelte Verhalten der Nierengefäße gegen Strophantin und Digipuratum berichten.

Über die Veränderungen der Nierengefäße nach intravenöser Injektion kleiner Strophantin- und Digipuratumgaben.

Das Verhalten der Nierengefäße nach der Injektion von Digipuratum ist dem Wesen nach ähnlich wie das Verhalten der Darm-

Tabelle VIII.

Wirkung von Digipuratum auf die Nierengefäße. I. Kleine Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Nierenvolumen $^1/_{100}$ cm³	Anmerkung
56	1.	4,8	+ 1	— 4	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 8 Minuten.
55	1.	5,3	± 0	+ 3	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $^1/_2$ Minute. Nach 5 Minuten ist das Volumen noch nicht zur Norm zurückgekehrt.
53	1.	5,7	+ 3	+ 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $^1/_2$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 4 Minuten.
52	1.	6,3	+ 3	+ 18	Allmähliche Dilatation. Maximal in 8 Minuten.
55	2.	10,6	+ 4	+ 4	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute und blieb dann 4 Minuten unverändert.
51	1.	11,7	+ 4	+ 8	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $1^1/_2$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 4 Minuten.

gefäße. Doch ist die Neigung der Nierengefäße, nur mit Erweiterung allein zu antworten, deutlicher ausgesprochen als bei den Darmgefäßen, und nach allen Gabengrößen ist in der Niere die der Erweiterung nachfolgende Verengerung meist weniger stark, so daß der erweiternde Effekt an den Nierengefäßen relativ mehr hervortritt.

Es wurden 19 Injektionen mit Gaben zwischen 5 und 50 mg pro Kilogramm Digipuratum ausgeführt. Die Tabellen VIII und IX zeigen, daß Erweiterung der Nierengefäße fast in allen Fällen als erster Effekt eintrat. Nach den kleinsten, noch nicht herzwirksamen

Tabelle IX.

Wirkung von Digipuratum auf die Nierengefäße. II. Mittlere Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite oder dritte Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Nierenvolumen $^{1}/_{100}$ cm³	Anmerkung
46	1.	28,0	+ 7	— 18	Allmähliche Konstriktion! Vollständig nach 12 Minuten.
49	1.	25,0	+ 15	+ 65	Allmähliche Dilatation! Maximal in 5 Minuten. Blieb dann 6 Minuten konstant.
50	1.	33,0	+ 11	+ 23 — 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 7 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 27 Minuten.
52	2.	25,0	+ 6	+ 45	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 7 Minuten. Allmähliche Rückkehr zur Norm in 26 Minuten.
53	2.	28,5	+ 5	+ 7 — 13	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $1^{1}/_{2}$ Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 19 Minuten.
55	3.	26,3	+ 3	— 38	Allmähliche Konstriktion! Nach 25 Minuten noch in Zunahme begriffen.
56	2.	24,0	+ 4	+ 5	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 4 Minuten.
59	1.	25,0	+ 2	+ 5 — 14	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 11 Minuten.
60	1.	28,0	+ 4	+ 3 — 9	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 20 Minuten.

Tabelle X.

Wirkung von Digipuratum auf die Nierengefäße. III. Große Dosen.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite, dritte oder vierte Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Nierenvolumen $^1/_{100}$ cm³	Anmerkung
46	2.	56,0	+ 4	— 8 — 26	Zunächst vorübergehende Vasokonstriktion mit vollständiger Rückkehr zur Norm in $^1/_2$ Minute. Dann allmähliche Konstriktion, die in 18 Minuten ihr Maximum erreicht.
49	2.	50,0	+ 6	— 22 — 18	Zunächst Konstriktion, die in $^1/_4$ Minute ihr Maximum erreicht. Dann vollständige Rückkehr zur Norm in 2 Minuten. Dann allmähliche 2. Konstriktion, die während 8 Min. in Zunahme begriffen ist.
50	2.	66,0	+ 7	+ 7 — 1	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in $2^1/_2$ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 6 Minuten.
58	2.	55,0	+ 8	— 7	Allmähliche Konstriktion! Nach 4 Minuten noch in Zunahme begriffen.
58	1.	109,0	+ 23	+ 27 — 33	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 5 Minuten. Allmähliche Konstriktion! Maximal nach 45 Minuten.
60	2.	112,0	+ 13	+ 9 — 14	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion ist fast maximal nach 25 Minuten.
57	2.	96,0	+ 7	+ 13 + 27	Zunächst Dilatation, die in 1 Min. ihr Maximum erreicht. Dann in $2^1/_2$ Minute fast vollständige Rückkehr zur Norm. Dann allmähliche zweite Dilatation, die in 53 Minuten ihr Maximum erreicht.

Fortsetzung von Tabelle X.

Nummer des Versuchs	Erste, zweite, dritte oder vierte Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Nierenvolumen $^1/_{100}$ cm³	Anmerkung
56	3.	96,0	+ 8	— 5	Zunächst ganz schnell vorübergehende Konstriktion. Dann nach 1 Minute vollständige Rückkehr zur Norm.
				— 6	Dann zweite allmähliche Konstriktion, die ihr Maximum in 34 Minuten erreicht.
52	3.	100,0	+ 8	+ 5	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten.
				— 4	Vollständige Rückkehr zur Norm in 5 Minuten.
53	3.	114,0	— 10	— 9	Zunächst Konstriktion, die in $^1/_4$ Minute ihr Maximum erreicht.
			+ 3	— 36	Dann teilweise Umkehr, die 2 Minuten dauert. Dann allmähliche zweite Konstriktion, die in 72 Minuten fast maximal ist.
55	4.	105,0	— 4	— 7	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in $^1/_2$ Minute. Allmähliche Umkehr.

Gaben, aber auch nach etwas größeren von etwa 10 mg pro Kilogramm, in einzelnen Fällen auch nach Gaben von 25 mg blieb es ausschließlich bei einer Erweiterung der Nierengefäße. (Tab. VIII.) In den meisten Versuchen mit Gaben von 25 bis 30 mg folgte der Erweiterung der Nierengefäße eine Verengerung nach, und in zwei unter neun Fällen dieser Gabengröße war sogar Verengerung der einzige Effekt. (Tab. IX.) Nach Gaben von 5 bis 10 mg pro Kilogramm ergeben unsere Beobachtungen also fast nur Erweiterung ohne nachfolgende Verengerung; nach den mittleren Gaben ($^1/_{10}$ letal) war der Erfolg in den einzelnen Versuchen recht verschieden, meist trat primäre Erweiterung und nachfolgende Verengerung ein. Nach den größeren etwa ein $^1/_4$ bis $^1/_6$ letalen Gaben von 50 mg pro Kilogramm bestand die Reaktion in drei von vier Fällen nur in Verengerung. (Tab. X.) Die kleinsten Gaben

zeigen also die Tendenz, nur Erweiterung der Nierengefäße hervorzurufen, nach den mittleren Gaben treten beide Wirkungen auf und bei den größeren ist wieder stärkere Tendenz vorhanden, nur verengernd zu wirken. Doch gilt dies nur ganz im allgemeinen. Wir müssen Bedenken tragen, einen derartigen Gegensatz zwischen den kleinen und größeren Gaben als unbedingt giltig hinzustellen, weil sich gerade unter unseren Versuchen mit den größten angewandten Gaben zwei Ausnahmen von der angeführten Regel finden. Solche Ausnahmen sprechen aber nicht gegen die allgemeine Regel, daß kleine Gaben an den Nierengefäßen stärkere Tendenz haben, ausschließlich zur Erweiterung zu führen und daß sie jedenfalls schwächer verengernd wirken als große Gaben.

In bezug auf Dauer und Verlauf der beiden Gefäßwirkungen ergaben sich an den Nierengefäßen ganz ähnliche Verhältnisse wie an den Darmgefäßen: Die Erweiterung entwickelt sich wesentlich schneller und klingt rascher ab als die Verengerung.

So erreichte die Erweiterung in zwölf Versuchen mit 5 bis 25 mg pro Kilogramm in acht Fällen ihr Maximum schon nach 1 bis 3 Minuten, in den übrigen vier Fällen nach 5 bis 8 Minuten. Der Rückgang der Erweiterung nahm in sechs Versuchen zwischen 4 und 6 Minuten, in zwei anderen aber 11 und 26 Minuten in Anspruch. Da die Gefäßerweiterung nach der Digipuratuminjektion somit an den Nierengefäßen etwas länger andauert, als an den Darmgefäßen, so findet man in vielen Versuchen Stadien, in denen die Gefäßerweiterung in der Niere noch besteht, während sie am Darm bereits in Verengerung übergegangen ist. Die Verengerung an den Nierengefäßen verläuft dagegen ähnlich wie am Darm allmählich. Nach den Gaben von 25 mg pro Kilogramm erreichte sie in fünf Fällen unter sechs ihr Maximum im Durchschnitt nach 18 Minuten, im sechsten Fall dauerte diese noch nach 25 Minuten an. Da die Gefäßverengerung am Darme aber meist noch von weit längerer Dauer ist, so findet man häufig Fälle, in denen die Gefäßveränderung in der Niere bereits zur Norm zurückgekehrt ist, während die Verengerung der Darmgefäße noch andauert.

Über die Versuche mit größeren Gaben von etwa 50 und 100 mg pro Kilogramm, die unter elf Injektionen sechsmal nur Verengerung, viermal anfängliche Erweiterung und nachfolgende Verengerung und nur in einem Ausnahmsfalle nur Erweiterung ergeben haben, ist es kaum nötig, näheres zu sagen. In quantitativer Beziehung sind ihre Ergebnisse auch kaum vergleichbar mit denen nach kleineren Gaben, weil die größere Gabe mit einer Ausnahme niemals als erste Injektion gegeben war und weil die Reaktion auch auf die größere Dosis geringer ausfallen kann, wenn das gleiche Tier schon vorher eine intravenöse Digitalisgabe erhalten hat. Diese Abschwächung der Wirkung bei wiederholter Injektion war besonders bei den Nierengefäßen deutlich ausgesprochen; die Reaktion der Darmgefäße erfolgte dagegen meist auch noch auf die dritte und vierte Injektion in prompter Weise.

Zeigt schon die Einwirkung der Digipuratuminjektionen auf die Nierengefäße starke individuelle Schwankungen von Tier zu Tier, so gilt dies noch in höherem Maße von der Wirkung der Strophantininjektion. Wir können nach unseren Versuchen nicht sagen, daß eine bestimmte Gabe immer Verengerung der Nierengefäße oder daß eine andere immer Erweiterung hervorruft. Nach 6 von 7 Injektionen kleiner Gaben zwischen 0,005 und 0,01 mg pro Kilogramm entstand eine primäre Gefäßerweiterung, die meist nur gering, aber doch deutlich nachweisbar war und 1 bis 4 Minuten nach der Injektion ihr Maximum erreichte. In fast allen Fällen folgte eine deutliche sekundäre Verengerung nach, welche sich im Verlaufe mehrerer Minuten entwickelte, ihr Maximum von 7 bis 37 mm Hebelausschlag nach 4 bis 17 Minuten erreichte und nur langsam wieder zurückging. (Tab. XI.)

Tabelle XI.

Wirkung von 0,005 — 0,01 mg Strophantin auf die Nierengefäße.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Nierenvolumen $^{1}/_{100}$ cm³	Anmerkung
57	1.	0,005	+ 2	+ 7 — 37	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 4 Minuten.
61	1.	0,005	+ 3	+ 2 + 55	Allmähliche Dilatation, die nach 25 Minuten noch in Zunahme begriffen ist.
63	1.	0,005	+ 3	+ 3 — 7	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 2 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 13 Minuten.
57	2.	0,01	+ 2	+ 3 — 9	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 1 Minute. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 22 Minuten.
61	2.	0,01	+ 3	+ 15 — 10	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 12 Minuten.
63	2.	0,01	+ 5	— 16	Allmähliche Konstriktion! In 17 Minuten maximal.
64	1.	0,01	+ 1	+ 3 — 15	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 3 Minuten. Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in 23 Minuten.

In einem Ausnahmefall entwickelte sich jedoch keine sekundäre Verengerung, sondern die Erweiterung dauerte bis zu einem Ausschlag von 55 mm fort. Obgleich dieses Resultat in auffallendem Gegensatz zu der Wirkung derartiger Gaben in allen anderen Fällen steht, so haben wir doch keine Ursache, einen Versuchsfehler anzunehmen. Vielmehr zeigt dieser Fall, daß unter Umständen nach kleinen Strophantingaben auch nur Erweiterung der Nierengefäße eintreten kann, daß also ein prinzipieller Unterschied gegen das Verhalten von Digipuratum nicht besteht.

In fünf Fällen injizierten wir 0,05 mg pro Kilogramm als erste Injektion. (Tab. XII.) Bei vier von diesen fünf Versuchen war eine allmählich sich entwickelnde und relativ lang andauernde Erweiterung der Nierengefäße die Folge; sie betrug zwischen 10 und 261 mm Hebelausschlag. Im fünften Versuche trat nur ein geringer

Tabelle XII.

Wirkung von 0,05 mg Strophantin auf die Nierengefäße.

Nummer des Versuchs	Erste oder zweite Injektion?	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Wirkung auf das Darmvolumen $^{1}/_{100}$ cm³	Anmerkung
18	1.	0,05	+ 5	— 11	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in ½ Minute. Vollständige Rückkehr zur Norm in 1 Minute.
21	1.	0,05	+ 16	+ 29	Die Dilatation erreicht ihr Maximum in 4 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 19 Min.
23	1.	0,05	+ 10	+ 10	Die Dilatation ist noch nach 3 Minuten in Zunahme begriffen.
24	1.	0,05	+ 9	— 6 + 15	Die Konstriktion erreicht ihr Maximum in ½ Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 1 Minute. — Die Dilatation ist noch nach 15 Min. in Zunahme begriffen.
62	1.	0,05	+ 31	+ 261 — 34	Die Dilatation erreicht ihr Maximum nach 7 Minuten. Vollständige Rückkehr zur Norm in 40 Min. — Die Konstriktion erreicht nach 10 Minuten ihr Maximum.

Effekt in Form einer mäßigen Verengerung ein. In weiteren acht Versuchen wurde die Dosis von 0,05 mg pro Kilogramm nach vorheriger Injektion anderer Gaben benützt, sodaß bereits deutlich toxische Wirkungen auf das Herz der Injektion folgten. Diese zweite und dritte Injektionen hatten meist eine langsam sich entwickelnde und lang dauernde Verengerung zur Folge, ohne daß eine Erweiterung voranging. Aber auch mit kleineren Gaben von 0,02 bis 0,03 mg pro Kilogramm wurde die Erweiterung der Nierengefäße in vier Fällen vermißt. Sie zeigen, daß die Verhältnisse bei Strophantin komplizierter sind und daß man nicht etwa sagen kann, daß die primäre Erweiterung der Nierengefäße nur nach großen Dosen fehlen könnte, allerdings war auch die Verengerung nach den Gaben von 0,02 und 0,03 immer nur gering und relativ flüchtig.

Wenn wir demnach die recht inkonstante Wirkung kleiner Strophantingaben auf die Nierengefäße des Kaninchens zusammenfassen wollen, so läßt sich noch weniger wie bei Digipuratum eine Dosis angeben, welche immer in gleichem Sinne, entweder erweiternd oder verengernd wirken würde. Allerdings beeinflussen alle untersuchten Strophantingaben von 0,05 mg pro Kilogramm bis hinab zu 0,005 mg pro Kilogramm die Weite der Nierengefäße. Man kann aber nicht wie bei Digipuratum behaupten, daß die kleinsten Gaben im wesentlichen mit Erweiterung und die größeren Gaben wesentlich mit Verengerung beantwortet werden. Vielmehr rufen die kleinsten und die größeren Gaben meist Erweiterung und Verengerung hintereinanander hervor. In beiden Richtungen, sowohl für die Erweiterung als für die Verengerung, kann man aber sagen, daß größere Gaben auch einen größeren und länger dauernden Ausschlag hervorrufen. Bei der einmaligen Injektion von 0,05 mg pro Kilogramm scheint Gefäßerweiterung der weitaus häufigste Erfolg zu sein. Dies steht mit den Ergebnissen von Löwi und Jonescu[1]) in Übereinstimmung, die allerdings Strophantin Böhringer (in den Gaben von 0,025 bis 0,035 mg pro Kilogramm) benützten.

Über die Deutung der beobachteten Veränderungen der Nieren- und Darmgefäße.

Nachdem wir das plethysmographische Verhalten der Darm- und Nierengefäße gegenüber den beiden Vertretern der Digitalisgruppe geschildert haben, sei nun besprochen, wie wir das überaus wechselnde

1) Löwi und Jonescu, a. a. O.

Bild von Verengerung und Erweiterung der Gefäße zu deuten haben, das sich in unseren Versuchen ergab. Zunächst sind sicher beide Reaktionen, Erweiterung wie Verengerung, als direkte Wirkungen der Gifte anzusehen. Daß auch die Erweiterung in den untersuchten Gefäßgebieten auf eine direkte Wirkung zurückzuführen ist, und nicht etwa auf passive Dilatation oder auf Reflexe infolge gleichzeitiger Verengerung anderer Gebiete, das geht aus den gleichzeitig verzeichneten Blutdruckkurven hervor. Denn in der großen Mehrzahl der Fälle besteht durchaus keine Beziehung zwischen Eintritt und Verlauf der Gefäßerweiterung und den geringgefügigen Veränderungen des Blutdrucks. Besonders wenn die Gefäßerweiterung längere Zeit andauerte, erreichte sie ihr Maximum erst zu einer Zeit, als die geringe Steigerung des Blutdrucks bereits lange verschwunden war. Wenn wir die Erweiterung somit als direkte Digitaliswirkung ansehen dürfen, so können wir doch auf Grund unserer eigenen Versuche nicht entscheiden, ob die erweiternde Wirkung, wie es für die verengernde erwiesen ist, in der Gefäßwand selbst angreift, oder ob etwa zentrale Wirkungen mitspielen. Dagegen haben Löwi und Jonescu[1]) auch nach Durchreißung der Nierennerven noch Gefäßerweiterung in der Niere erhalten, und die Versuche von Kaßtan[1]) und von Fahrenkamp[2]) im hiesigen Institute haben auch bei Durchblutung der beiden isolierten Organe, also sicher unabhängig von zentralen Wirkungen, nach Digitalissubstanzen auch Gefäßerweiterung gesehen. Gegen eine reflektorische Einwirkung gleichzeitiger Verengerung anderer Gebiete spricht gerade das wechselnde Verhalten, da nicht etwa einer sehr starken Verengerung der Darmgefäße eine Erweiterung der Nierengefäße entsprach. Es ist somit wahrscheinlich, daß wir es mit zwei direkten antagonistisch gerichteten Einwirkungen auf die Gefäßwände zu tun haben, von denen je nach der Dosierung und je nach dem Zustande der Gefäße an dem einen Organ diese und an dem anderen Organ jene die Oberhand gewinnt.

Alle unsere Versuche führen uns zu der Anschauung, daß bei der Wirkung der Digitalissubstanzen ein ständiger Kampf zwischen diesen beiden Gefäßwirkungen stattfindet. Ihre Angriffspunkte dürften die verengernden und die erweiternden Endapparate in der Gefäßwand sein.

Wenn wir annehmen, daß der erweiternde Apparat im Allgemeinen

1) Kaßtan, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1910, Bd. 63.
2) Fahrenkamp, ebenda 1911, Bd. 65.

leichter und rascher auf Digitalissubstanzen anspricht, daß aber der verengernde Einfluß, wenn er sich geltend macht, im Allgemeinen der stärkere ist, so wird es verständlich, daß je nach der Empfindlichkeit der vasomotorischen Apparate und je nach der Dosierung die Wirkung einmal nur in Erweiterung, das andere Mal in anfänglicher Erweiterung und nachfolgender Verengerung bestehen kann, daß größere Gaben oder höhere Empfindlichkeit der Verengerer aber auch von vornherein nur lang dauernde Verengerung bedingen können. Da es durchaus nicht unwahrscheinlich ist, daß die Empfindlichkeit der Endapparate in den Gefäßen von Fall zu Fall recht verschieden sein kann, so wird es bei dieser Anschauung auch verständlich, warum wir bei der Anwendung der gleichen Gaben oft genug Ausnahmen von dem typischen Verhalten fanden. Unter den Umständen einer geringen Empfindlichkeit der verengernden Apparate können z. B. größere Gaben, nach denen sonst nach vorübergehender Erweiterung der verengernde Einfluß die Oberhand zu gewinnen pflegt, auch einmal nur Erweiterung hervorrufen.

Im allgemeinen hat man den Eindruck, daß die verengernden Apparate in der Gefäßwand etwas langsamer auf die Injektion kleiner Gaben reagieren als die erweiternden. Ihre Reaktion ist aber um vieles anhaltender. Je größer die Dosis, desto stärker ist im Allgemeinen der Effekt, ob er sich nun im Sinne der Erweiterung oder im Sinne der Verengerung — je nach der augenblicklichen Erregbarkeit der Endapparate — äußert. Da aber die Verengerer bei gleichzeitiger Erregung beider Endapparate immer die Oberhand gewinnen, so ist es vom Standpunkte unserer Deutung aus verständlich, daß die Erweiterer trotz ihrer leichteren Erregbarkeit nur nach kleinen Gaben den Ausschlag geben und daß im allgemeinen große Gaben mehr oder weniger ausschließlich verengernd wirken.

Die Gefäßerweiterung trat fast immer sogleich nach der Injektion auf. Wenn sich dann die verengernde Wirkung überhaupt geltend machte, überwand sie sehr bald den erweiternden Einfluß, so daß die Periode der Erweiterung immer nur von kurzer Dauer war. Die Verengerung selbst war dagegen immer ein sehr lang dauernder Effekt der Injektion. In diesem Zusammenhange muß eine Tatsache hervorgehoben werden, die fast ausnahmslos in unseren Versuchen hervortrat. Wenn nach der Injektion von Strophantin oder Digipuratum in einem der beiden Gebiete nur Gefäßerweiterung eintrat, ohne von einer Verengerung gefolgt zu sein, so zeigte sie immer einen viel langsameren Verlauf, sie brauchte länger, um ihr Maximum zu erreichen und wieder zur Norm zurückzukehren als in all den

anderen Fällen, in denen die Erweiterung von einer Verengerung gefolgt war. Im letzteren Falle war die Erweiterung immer nur von kurzer Dauer. Alles spricht also dafür, daß die gefäßerweiternde Wirkung durch den bald nachfolgenden Einfluß der Verengerung überkompensiert wird und deshalb schon früher verschwindet als es ohne das Auftreten der antagonistisch gerichteten Wirkung geschehe.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Verengerung nach großen toxischen Gaben sowohl in der Niere als im Darm überwiegt. Wir haben solche großen Gaben nur selten und niemals als erste Injektion angewandt. Unsere Versuche zeigen dagegen, daß nach den allerkleinsten Gaben, die auch das Herz noch nicht im Sinne einer Verstärkung beeinflußen, der erweiternde Einfluß des Digipuratum nicht blos in der Niere, sondern auch im Darm prävaliert. Nach den mittleren Gaben, die deutliche Herzwirksamkeit haben, treten beide Wirkungen hintereinander auf. Gegen Strophantin reagieren die Darmgefäße allerdings fast nur mit Verengerung, die Nierengefäße zeigen auch gegen Strophantin, wenn auch nicht so ausgegprochen wie gegen Digipuratum, eine — im Vergleich zum Darm — stärkere Neigung, mit Erweiterung zu antworten. Im Ganzen ist also bei Anwendung der gleichen Dosis an den Nierengefäßen die Neigung, mit Erweiterung zu reagieren größer, bei den Darmgefäßen dagegen die Neigung zur Verengerung. Insbesondere nach Digipuratum dominierte deshalb der gefäßverengernde Einfluß im Darm und der erweiternde Einfluß in der Niere. Und wenn an den Darmgefäßen auch vor der Verengerung Erweiterung eintrat, so war sie immer gering und vorübergehend, und wenn andererseits auch in der Niere Gefäßverengerung entstand, so war sie doch nie so stark und so lang dauernd wie am Darm.

Vergleicht man nicht die beiden Organgebiete miteinander, sondern vergleicht man die beiden von uns angewandten Präparate, so ist es im allgemeinen deutlich, daß die verengernde Wirkung nach Strophantin Thoms stärker ausgeprägt ist als bei Digipuratum. Vom Standpunkte unserer Deutung ist also anzunehmen, daß die verengernden Endapparate gegen Strophantin noch empfindlicher sind als gegen die Gesamtheit der Digitalisglykoside, wie sie in der Digipuratumlösung vorliegen. Da die Verengerer in den Darmgefäßen dominieren, und da ihre Erregung die der Erweiterer überwiegt, so ist es begreiflich, daß wir auch nach den kleinsten Gaben von Strophantin am Darm immer nur Gefäßverengerung feststellen konnten. Daß aber das Strophantin auch die erweiternden Endapparate in der Gefäßwand zu erregen vermag, geht aus dem Erfolg der gleichen

Gaben an den Nierengefäßen hervor, die oft genug — wenn auch nicht so regelmäßig wie nach der Injektion kleiner Digipuratumgaben — eine Erweiterung erfuhren.

Die Gesamtheit unserer Beobachtungen, die fast für alle Dosen häufig genug Abweichungen von dem typischen Verhalten und alle Übergänge von der in der Mehrzahl der Versuche beobachteten Reaktion zu auffallende Ausnahmen aufweisen, erklärt sich am besten durch die Annahme, daß die Erregbarkeit der Endapparate von Fall zu Fall erheblich schwanken kann. Zu dieser Annahme hat uns auch das Studium der Adrenalinreaktion geführt, welche wir gegen Ende der Versuche fast regelmäßig anwandten, um über den Zustand der Gefäßgebiete im Einzelfall Aufschluß zu gewinnen. Dabei fanden wir, ähnlich wie gegen die Digitalissubstanzen, oft genug auch ein atypisches Verhalten der Gefäße gegenüber kleinen Adrenalingaben. Größere Gaben von Adrenalin, z. B. 1 ccm einer Lösung von 1:100000 riefen natürlich sowohl an den Nieren- wie an den Darmgefäßen immer Verengerung hervor — ein Beweis der guten Reaktionsfähigkeit der beobachteten Gefäßgebiete auch noch am Ende unserer Beobachtungszeit. Nach kleinen Gaben von Adrenalin dagegen, z. B. nach 0,2 ccm der Lösung 1:100000, war die Verengerung auf Adrenalin dagegen oft geringer als normal und ab und zu war die Wirkung paradox, d. h. anstatt der Verengerung trat eine Erweiterung ein. Diese Erweiterung war im wesentlichen sicher nicht passiv, denn sie setzte manchmal erst ein, wenn das Maximum der Blutdrucksteigerung überschritten und der Blutdruck nahezu wieder normal geworden war; sie überdauerte meist die Blutdrucksteigerung deutlich. Wir sind geneigt, diese paradoxe Wirkung auf Abweichungen der Empfindlichkeit peripherer Apparate zu beziehen, denn daß das Adrenalin besonders in kleinsten Gaben auch von peripherem Angriffspunkt aus gefäßerweiternd wirken kann, haben die Durchleitungsversuche von Ogawa[1]) gezeigt.

Wir haben auch fast immer die Wirkung eines starken, sensiblen Reizes (Ammoniakreiz von der Nasenschleimhaut aus) gegen Ende unserer Beobachtungen sehr häufig geprüft. Er verfehlte eigentlich niemals seine Wirkung, immer trat eine deutliche Gefäßverengerung sowohl in der Niere als im Darm auf den Ammoniakreiz ein. Daraus war zu schließen, daß das Zentralnervensystem noch in gutem Zustande war, und daß auch die peripheren Apparate noch reaktionsfähig waren. Wenn dennoch Adrenalin durch paradoxe Reaktion anders

1) Ogawa, Archiv für experim. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 67.

als gewöhnlich wirkte, so mußte die paradoxe Reaktion nicht auf einem Versagen, sondern nur auf einer Umstimmung der peripheren Endapparkte beruhen.

Wie entscheidend die Rolle ist, welche Änderungen in der Erregbarkeit der Gefäßapparate für die Wirkung der Digitalissubstanzen spielen, ergibt sich aus einer Versuchsreihe, welche ich nach dem Vorgang von Schlayer und Hedinger an chromvergifteten Kaninchen anstellte, und über die ich gesondert berichten werde. Während in der Reaktion der Darmgefäße ein deutlicher Unterschied gegenüber normalen Tieren nicht nachzuweisen war, war die Reaktion der Nierengefäße gegen Digitalissubstanzen bei den Chromtieren deutlich verändert.

Über die Beziehungen von Herz- und Gefäßwirkungen bei ihrer gleichzeitigen Registrierung nach kleinen Gaben von Strophantin und Digipuratum.

Für die Frage, von der unsere Versuche ausgingen, ist es wesentlich, die Wirkung der geprüften kleinen Gaben auf Herz und Gefäße zu vergleichen. Wir fanden keine Gabengröße, die auf das Herz bei der Registrierung des Kammerdrucks eine nachweisbare Wirkung gehabt hätte, ohne gleichzeitig Gefäßwirkungen in den beiden untersuchten Gebieten zu äußern. Die Gaben, welche herzwirksam waren, zeigten — wenigstens in der Mehrzahl der Fälle — insbesondere auch das typische Verhalten, eine langdauernde Verengerung der Darmgefäße hervorzurufen.

Gaben von 10 mg pro Kilogramm Digipuratum, d. h. $^1/_{30}$ letalen Gaben oder darüber, verstärken die Ventrikelkontraktion fast in allen Fällen gegenüber der Vorperiode. Dasselbe gilt von Strophantingaben von 0,005 mg pro Kilogramm, also gleichfalls von $^1/_{30}$ letalen Dosen angefangen, wenn auch bei diesen kleinen Gaben die Wirkung sehr gering ausfällt. Diese Herzwirkung ist sicher eine direkte, denn sie tritt bereits 1—2 Minuten nach der Injektion zu einer Zeit ein, in der die Gefäßverengerung im Darm noch nicht eingesetzt hat. Schwieriger ist es, zu entscheiden, ob diese direkte Herzwirkung ebenso lange andauert als die Gefäßwirkungen dieser kleinen Gaben fortbestehen. Denn wenn die Verengerung der Darmgefäße immer weiter zunimmt, so könnte die Vergrößerung der Ventrikelkontraktion, in den späteren Stadien auch als eine sekundäre Wirkung der Gefäßverengerung infolge verstärkten Zustroms zum Herzen gedeutet werden. Doch ist dies nicht wahrscheinlich, da wir in einzelnen Fällen langdauernder Kontraktion der Darmgefäße feststellen konnten, daß die

Verstärkung der Ventrikelkontraktion schon vollkommen verschwunden war, während die Gefäßverengerung im Darm noch fortbestand, ja daß in einzelnen Fällen die Herzwirkung schon abgeklungen war, bevor die Verengerung der Darmgefäße ihr Maximum erreicht hatten. Herzwirkungen und Gefäßwirkungen treten also unabhängig voneinander ein, und verschwinden unabhängig voneinander.

Um das gegenseitige Verhältnis von Herzwirkung und Gefäßwirkungen zu illustrieren, seien als Beispiele einige Versuche mit 25 mg pro Kilogramm Digipuratum angeführt. In zwei von diesen Fällen war die Wirkung auf das Herz zweifellos schon verschwunden, bevor die maximale Verengerung der Darmgefäße erreicht war. In zwei anderen Versuchen verschwanden die Herzwirkung und die Gefäßwirkung im Darm ungefähr zur gleichen Zeit, während in den drei übrigen Fällen das Herz noch stärker als in der Vorperiode schlug, und die Darmgefäße noch deutlich verengt waren, als der Versuch nach langer Dauer abgebrochen wurde. Auch nach noch größeren, etwa $^1/_3$ letalen Gaben, dauerte die Verstärkung der Herztätigkeit wie die Gefäßverengerung sehr lange Zeit an, ohne daß toxische Irregularität oder Verlangsamung eingetreten wäre. So betrug z. B. die Hebelexkursion des Hürthleschen Tonographen in Versuch 53 vor der Injektion von 100 mg pro Kilogramm Digipuratum 13,75 mm und nach einer Versuchszeit von 50 Minuten auf 17,25 mm angewachsen. Gleichzeitig dauerte auch die Gefäßkontraktion im Darme noch an.

Auch in den Strophantinversuchen war manchmal die Verstärkung der Herztätigkeit schon verschwunden, während die Gefäßwirkungen, insbesondere die langdauernde Verengerung im Darme, noch fortbestand. Dagegen haben wir auch bei Strophantin niemals gesehen, daß die Gefäßwirkungen abgeklungen wären, während die Herzwirkung noch fortbestand.

Am allgemeinen traten somit die Herz- und Gefäßwirkungen nach den kleinen angewandten Gaben fast gleichzeitig ein, die Gefäßwirkungen, insbesondere die Verengerung der Darmgefäße war aber von längerer Dauer als die Verstärkung der Herztätigkeit.

Zusammenfassung.

1. g-Strophantin und Digipuratum wurden an Kaninchen in tiefer Urethan-Narkose intravenös injiziert. Die wirksamen Gaben von Strophantin Thoms und von Digipuratum beginnen bei etwa $^1/_{30}$ der letalen Dosis. Schon diese kleinsten Gaben wirken sowohl auf das

Herz als auf die Gefäße von Nieren und Darm. Die hauptsächlich von uns verwandten Gaben bewegen sich zwischen $^1/_{30}$ bis $^1/_{10}$ der tödlichen Dosis der beiden Präparate. Wir haben keinen Versuch zu verzeichnen, in dem eine solche Injektion nur auf das Herz oder nur auf die Blutgefäße gewirkt hätte. Nach den genannten Gaben waren aber niemals Anzeichen einer toxischen Wirkung, wie Irregularität des Herzens, zu beobachten. Selbst wesentlich größere Gaben sind noch nicht als toxische zu bezeichnen. Somit besitzen auch solche Gaben der Digitalissubstanzen, die noch recht weit unter den toxischen liegen, neben ihrer Herzwirkung auch Wirkungen auf die Gefäße.

Die Verstärkung der Herztätigkeit, die durch die Registrierung des Kammerdrucks mittels eines durch die Herzspitze in den linken Ventrikel eingeführten Troicarts gemessen wurde, entwickelt sich in unmittelbarem Anschluß an die Injektion. Auch die Gefäßwirkungen setzen meist einige Minuten nach der Injektion ein. Niemals überdauert die Herzwirkung die Gefäßwirkungen, sehr oft aber überdauern die Gefäßwirkungen die Verstärkung der Herztätigkeit.

2. Die Digitaliswirkung auf die Gefäßwände kann sowohl in Erweiterung als in Verengerung bestehen. Die Erweiterung setzt gewöhnlich wenige Minuten nach der Injektion ein und ist im allgemeinen der flüchtigere Effekt. Die Verengerung dagegen ist — insbesondere im Darm — von weit längerer Dauer.

Im allgemeinen zeigen die Nierengefäße stärkere Neigung, mit Erweiterung zu regieren, während nach den gleichen Gaben die Darmgefäße vorwiegend Verengerung zeigen. Verengerung der Darmgefäße war der mächtigste und am längsten dauernde Effekt der Injektionen. Er überdauerte mehrfach die nachweisbare Verstärkung der Herztätigkeit.

Die peripheren Gefäßwirkungen von Strophantin und Digipuratum unterscheiden sich nicht prinzipiell. Doch scheint Strophantin sowohl auf die Nieren- als auf die Darmgefäße mehr in der Richtung der Verengerung zu wirken als Digipuratum. Nach Digipuratum war nach den kleinen Gaben nahezu immer eine anfängliche Erweiterung zu beobachten. An den Nierengefäßen entstand nach den kleinsten Gaben Digipuratum nur Erweiterung, nach etwas größeren Erweiterung und nachfolgende Verengerung, die sich aber im allgemeinen in mäßigen Grenzen hielt. Erst größere Dosen von Digipuratum riefen vorwiegende oder ausschließliche Verengerung der Nierengefäße hervor. Nach Strophantin dagegen ist auch bei der Anwendung kleiner Gaben Verengerung der Nierengefäße die häufigere Folge.

Für die Darmgefäße ist das Strophantin gleichfalls das stärker verengernde Präparat. Zwar erzeugen sowohl Strophantin und Digipuratum Verengerung der Darmgefäße. Strophantin bewirkt aber immer und ausschließlich Verengerung, während bei Digipuratum dieser Wirkung in der Mehrzahl der Fälle eine zwar geringe und vorübergehende, aber doch deutliche Erweiterung vorausgeht. Die Erweiterung war aber niemals von so langer Dauer als die Verengerung.

3. Verengerung der Darmgefäße ist die am stärksten ausgesprochene Wirkung, die Strophantin und Digipuratum neben ihrer Herzwirkung am Kreislauf hervorrufen. Die Verengerung beginnt wenige Minuten nach der Injektion und nimmt allmählich während 15—26 Minuten, mitunter sogar während 60 Minuten fortdauernd zu. Nachdem sie ihr Maximum erreicht hat, bleibt die Verengerung einige Zeit bestehen, bevor der allmähliche Rückgang einsetzt. Die ganze Periode der Gefäßverengerung im Darm dauert so lange, daß wir nur über wenige Fälle verfügen, in denen der Rückgang bis zur Norm verfolgt wurde. Den Beginn des Rückgangs haben wir dagegen sehr oft abgewartet, um methodische Fehler mit Sicherheit ausschließen zu können.

4. Die außerordentliche Mannigfaltigkeit, die wir nach den gleichen Gaben in Bezug auf die Art und den Verlauf der Gefäßreaktionen in unseren Versuchen konstatiert haben, sind wir geneigt auf die im Einzelfall wechselnde Empfindlichkeit der peripheren Endapparate in den Gefäßwänden zurückzuführen. Darin werden wir bestärkt durch die häufige Beobachtung einer paradoxen Wirkung sehr kleiner Adrenalingaben.

5. Als das wesentlichste Resultat aller unserer Versuche ist festzustellen, daß nach allen Gaben der beiden Digitalispräparate, die überhaupt noch eine Wirksamkeit auf das Herz zeigten, auch Gefäßwirkungen mit Sicherheit demonstriert werden konnten. Eine langsam sich entwickelnde und langdauernde Verengerung der Darmgefäße ist der häufigste und mächtigste Effekt.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut Freiburg i. B.

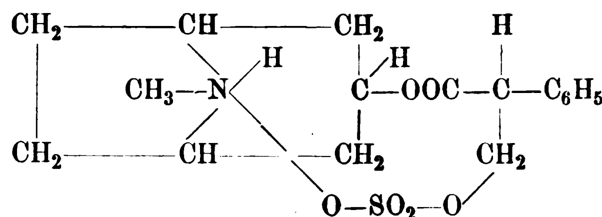
Pharmakologische Prüfung der Schwefelsäureester des Atropins und Scopolamins.

Von

Paul Trendelenburg.

(Mit 12 Kurven.)

Die Darstellung von Estersäuren des Atropins, einiger atropinverwandter Körper und des Scopolamins gelang kürzlich Willstätter und Hug[1]). Sie fanden, daß bei der Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure auf die Alkaloide der Atropingruppe das alkoholische Hydroxyl der Tropasäure sich mit der Schwefelsäure verestert und der eingetretene saure Rest sich mit der N-Gruppe des Tropins intramolekular salzartig absättigt. Die Verbindungen reagieren infolgedessen neutral und bilden weder mit Säuren noch mit Basen Salze.



Atropinschwefelsäure.

Sie unterscheiden sich von den Ausgangsalkaloiden schon durch ihr Verhalten gegen die verschiedenen Lösungsmittel: sie sind in organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Wasser ist die Löslichkeit bei Zimmertemperatur eine geringe (für Atropinschwefelsäure z. B. nur $^1/_2$%), aber in warmem Wasser steigt die Löslichkeit auf 1% und

1) R. Willstätter und E. Hug, Zur Kenntnis des Scopolamins. Zeitschrift für physiologische Chemie 1912, 79, S. 146.

mehr an. Bei den folgenden Versuchen wurden im allgemeinen solche durch Erwärmen hergestellte 1%ige wässerige Lösungen verwendet; aus diesen fallen die Kristalle nach dem Abkühlen erst nach Stunden langsam aus. Alle bei unseren Versuchen benutzten Substanzen waren von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden.

1. Atropinschwefelsäure.

Im allgemeinen Vergiftungsbild erinnert die Wirkung der Atropinschwefelsäure an die der Atropinbase und -salze, aber in mancher Hinsicht zeigt sie recht auffallende Unterschiede. Gemeinsam ist dem Ester und seiner Muttersubstanz die starke erregende Wirkung an dem Zentralnervensystem. Sowohl Kalt- wie Warmblüter zeigen als augenfälligstes Symptom bei der Atropinschwefelsäurevergiftung intensive Krämpfe, die sich aber doch deutlich von den nach Atropindarreichung auftretenden unterscheiden lassen.

Am Frosch (Esculenta) z. B. bewirkt der Ester des Atropins viel lebhaftere Krämpfe als gleiche Dosen von Atropinsulfat. Bei kleinen Mengen von 0,01 mg pro Gramm beobachtet man deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit, auf Kneifen springen die Tiere sehr lebhaft umher und stoßen Schreie aus. Atropinsulfat macht in diesen Dosen eine reine Lähmung geringen Grades ohne Erscheinungen einer gesteigerten Reflexerregbarkeit. Erst bei 0,015 mg pro Gramm tritt die zweite Komponente der Atropinsulfatwirkung, die erregende, hervor, die Tiere ertragen zwar noch Rückenlage, aber die Reflexe sind gesteigert und an den Muskeln sieht man Zuckungen, ohne daß echte Krämpfe einsetzen. 0,025 mg Atropinsulfat pro Gramm führt den Tod herbei. Steigert man dagegen die injizierte Esterdose, so kommen bei 0,015 mg neben starker Erregbarkeitssteigerung leichte Lähmungssymptome zum Durchbruch; die Tiere können sich nach kurzer Zeit nicht mehr aus der Rückenlage umdrehen. Bei 0,025 mg pro Gramm ist die Reflexsteigerung sehr lebhaft, sie geht langsam über in die Lähmung, die dann ziemlich plötzlich von heftigen Krämpfen durchbrochen wird. Die Krämpfe können eine Stunde und mehr, an Intensität langsam abnehmend, andauern, bis der Tod (Dosis letalis 0,025 gegen 0,020 mg pro Gramm) in tiefer Lähmung eintritt. Diese Krämpfe haben im allgemeinen den Charakter von tetanischen Streckkrämpfen, die reflektorisch ausgelöst werden können, aber auch scheinbar spontan eintreten. Sie erinnern an Strychninkrämpfe, sind aber nicht so stark wie diese. Nicht selten geht diesen Streckkrämpfen ein Stadium voraus, in dem die Tiere den pikrotoxinver-

gifteten Fröschen ähneln: der Anfall beginnt mit einem Opisthotonus, es werden mäßig laute Schreie ausgestoßen, dabei wird das Maul weit geöffnet und eine emprosthotonische Stellung eingenommen. Die Vorderbeine liegen in Betstellung über der Brust gekreuzt und die Hinterbeine werden stark abduziert, so daß sie mit dem Rumpf einen spitzen Winkel bilden. Dies Stadium dauert stets nur kurz, ihm folgt dann das »Strychnin«stadium mit tetanischen Krämpfen überwiegend der Beinextensoren. Der Tod erfolgt unter zunehmender Lähmung.

Zur Lokalisation des Angriffspunktes der Krampfwirkung wurden Durchschneidungen am Zentralnervensystem ausgeführt. Nach der Entfernung der Großhirnhemisphären reagierten die Frösche auf die Injektion des Atropinesters wie normale Tiere, auch die Fortnahme der Lobi optici war ohne Einfluß auf die Form und Stärke der Krämpfe. Wenn der Schnitt zwischen Medulla oblongata und Medulla spinalis gelegt wurde, waren noch ausgesprochene Streckkrämpfe zu beobachten, allerdings in schwächerem Maße als bei normalen Tieren. Zweifellos ist also die Hauptkrampfwirkung in das Rückenmark zu lokalisieren, vielleicht ist die Medulla oblongata noch mitbeteiligt, dafür spricht die Abschwächung der Krampfwirkung am Rückenmarkstier und das gelegentliche Auftreten von pikrotoxinartigen Krämpfen. Die Lähmung der Atropinesterfrösche beruht auf einer Paralyse der zentralen nervösen Funktionen. Denn wenn man Frösche mit etwa 10fach letalen Dosen vergiftet, so bleibt die Kontraktilität des Musculus gastrocnemius sowohl bei direkter Muskelreizung wie bei indirekter Reizung von dem Nervus ischiadicus aus über eine Stunde lang vollkommen erhalten, während bei diesen großen Giftmengen das Tier schon in viel kürzerer Zeit (nach etwa $^1/_4$ Stunde) vollständig gelähmt erscheint.

Auch am Warmblüter ist die erregende Wirkung des Esters eine stärkere als die des Atropinsalzes.

Bei der weißen Maus — es wurden Tiere zwischen 14 und 20 g Gewicht verwendet — sind Mengen von 10 mg Atropinsulfat nach der subkutanen Einspritzung ohne Wirkung. Größere Dosen führen zu Lähmungserscheinungen, neben denen sich gelegentlich leichte Krämpfe zeigen. Der Tod ist bei diesen Giftmengen ein Lähmungstod, er tritt selbst nach 25 mg erst im Verlauf der dritten Stunde oder später ein. Anders bei Vergiftungen mit der Atropinschwefelsäure: schon 5 mg verursachten nach einer Stunde einen starken Streckkrampf, dem nach mehrere Minuten langer Pause bald weitere Krämpfe folgten, und $^1/_2$ Stunde später war das Tier tot

(Erstickung im Streckkrampf). Größere Dosen beschleunigen das Auftreten des initialen Symptomes, eines generellen Zitterns der Muskeln, die Krämpfe sind heftiger und der Tod kommt z. B. bei 10 mg schon nach 13 Minuten zustande. Alle an Atropinschwefelsäurevergiftung verendeten Tiere zeigen in der Totenstarre die typische Strychninstellung, während die an Atropin gestorbenen keine Stellungsanomalien der Extremitäten aufzuweisen pflegen.

Da auch bei Mäusen, deren Rückenmark vom Großhirn abgetrennt worden war, die Esterkrämpfe erhalten bleiben, ist anzunehmen, daß wie bei den Fröschen die Krämpfe am Rückenmark ausgelöst werden.

Aus den Versuchen an den Mäusen darf nicht auf eine generelle Steigerung der Giftigkeit des Esters gegenüber dem Atropinsalz bei Warmblütern geschlossen werden. Denn gerade das entgegengesetzte Verhalten fand sich bei Vergiftungen an Kaninchen. Atropinsulfat tötet Kaninchen innerhalb weniger Minuten unter heftigen Krämpfen, wenn Dosen von 60 mg pro Kilogramm und mehr intravenös injiziert werden. Die gleiche Estermenge wird hingegen ohne jedes Symptom — abgesehen von der unten zu erwähnenden Wirkung auf die Atmung — ertragen, erst zwischen 80 und 90 mg pro Kilogramm erscheinen Krämpfe, die manchmal zum Tode führen, öfters aber noch überstanden werden. Einige Minuten nach der intravenösen Injektion gerät das bis dahin ruhige Tier in starkes Zittern, es wird erregter, richtet sich auf den Hinterbeinen auf, die Kiefer machen dauernd Kaubewegungen. Bald folgen Erscheinungen von Ataxie, das Kaninchen fällt beim Aufrichten nach hinten um. Plötzlich tritt Opisthotonus mit folgenden starken klonischen Krämpfen auf; diese haben den Charakter von Lauf- oder Schwimmbewegungen, dabei tritt eine Lähmung der Muskulatur auf, die in den Vorderbeinen beginnt. Bald liegt das Tier in Seitenlage. Diese Krämpfe können eine Stunde und länger unter langsamer Abnahme der Intensität anhalten, die Lähmungserscheinungen schreiten fort, bis der Tod in tiefer Lähmung erfolgt. Vor den eigentlichen Krämpfen kommt es oft zu hochgradiger motorischer Unruhe: die Tiere laufen andauernd in großen Sprüngen durch das Zimmer, ohne auf Widerstände zu achten, oder sie drehen sich sehr schnell in engem Kreis herum.

Ein sehr auffallendes Symptom bei der Atropinschwefelsäurevergiftung ist die starke Beschleunigung der Atmung, die sich schon bei nicht toxischen Dosen zeigt. Da es nur schlecht gelingt an dem nicht narkotisierten Tier den Einfluß einer Substanz auf Atemfre-

quenz und -Volumen zu messen, wurden die Versuche über die Erregung des Atemzentrums am narkotisierten Tier durchgeführt.

Urethannarkosierte Kaninchen zeigten eine sehr erhebliche Zunahme der Frequenz der Atemzüge bei Esterdosen, die weit unter der toxischen liegen. 3—5 mg pro Kilogramm sind schon imstande, die durch Urethan (etwa 1 g pro Kilogramm) etwas verlangsamte Atmung zu beschleunigen; in einem Versuche, bei dem 15 mg Ester pro Kilogramm intravenös einem Tier, dessen Frequenz 22 in der halben Minute betrug, injiziert wurden, stieg diese Zahl innerhalb 7 Minuten auf 75, nach weiteren 2 Minuten auf 110, d. h. durch den Ester war die Frequenz in wenigen Minuten auf das Fünffache der Anfangsgröße gebracht worden.

Auch an morphinisierten Tieren wies der Atropinester eine sehr starke Wirkung auf die Frequenz auf. Die Frequenzsteigerung war selbst dann regelmäßig zu sehen, wenn das Atemzentrum durch reichliche intravenöse Morphingaben so tief gelähmt war, daß in jeder Minute nur noch ein oder zwei Male eine In- und Exspiration stattfand. Bei einem Versuch, der die in Abbildung 1 wiedergegebene Kurve lieferte, stieg die Zahl der Atemzüge nach der intravenösen Injektion von etwa 7 mg Atropinschwefelsäure pro Kilogramm von 2—3 pro Minute auf 7 nach 5 Minuten, 28 nach 10 Minuten usw. Diese überraschende Besserung des tief morphinisierten Atemzentrums setzt in der Regel erst nach 1—2 Minuten ein, und sie dauert je nach der Dosengröße $^1/_4$—1 Stunde und länger an. Am schönsten zeigt sie sich bei Dosen von 10—15 mg pro Kilogramm.

Von besonderer Wichtigkeit war die Untersuchung der Frage, ob der Ester neben der Vermehrung der Atemfrequenz auch eine solche des Atemvolumens bewirkt. Wieder wurden mit Morphin oder Urethan + Morphin tief narkotisierte Kaninchen verwendet, die aus einer Trachealkanüle durch leichtgehende Ventile und eine Gasuhr atmeten. Aus den Versuchen ergab sich, daß der Frequenzvermehrung eine Zunahme des Atemvolumens parallel geht; diese Zunahme kann bei mittleren Dosen (20 mg pro Kilogramm) über 100% betragen, bei großen Dosen steigt das Minutenvolumen oft auf über das Dreifache an. Abbildung 2 gibt die Kurve von einem mäßig tief narkotisierten Tier, das 15 mg Atropinschwefelsäure pro Kilogramm erhielt, wieder. Diese Kurve zeigt gleichzeitig, daß die Erregung des Atemzentrums des Kaninchens eine ganz spezifische Wirkung des Esters ist, denn die gleiche Menge von Atropinsulfat läßt das

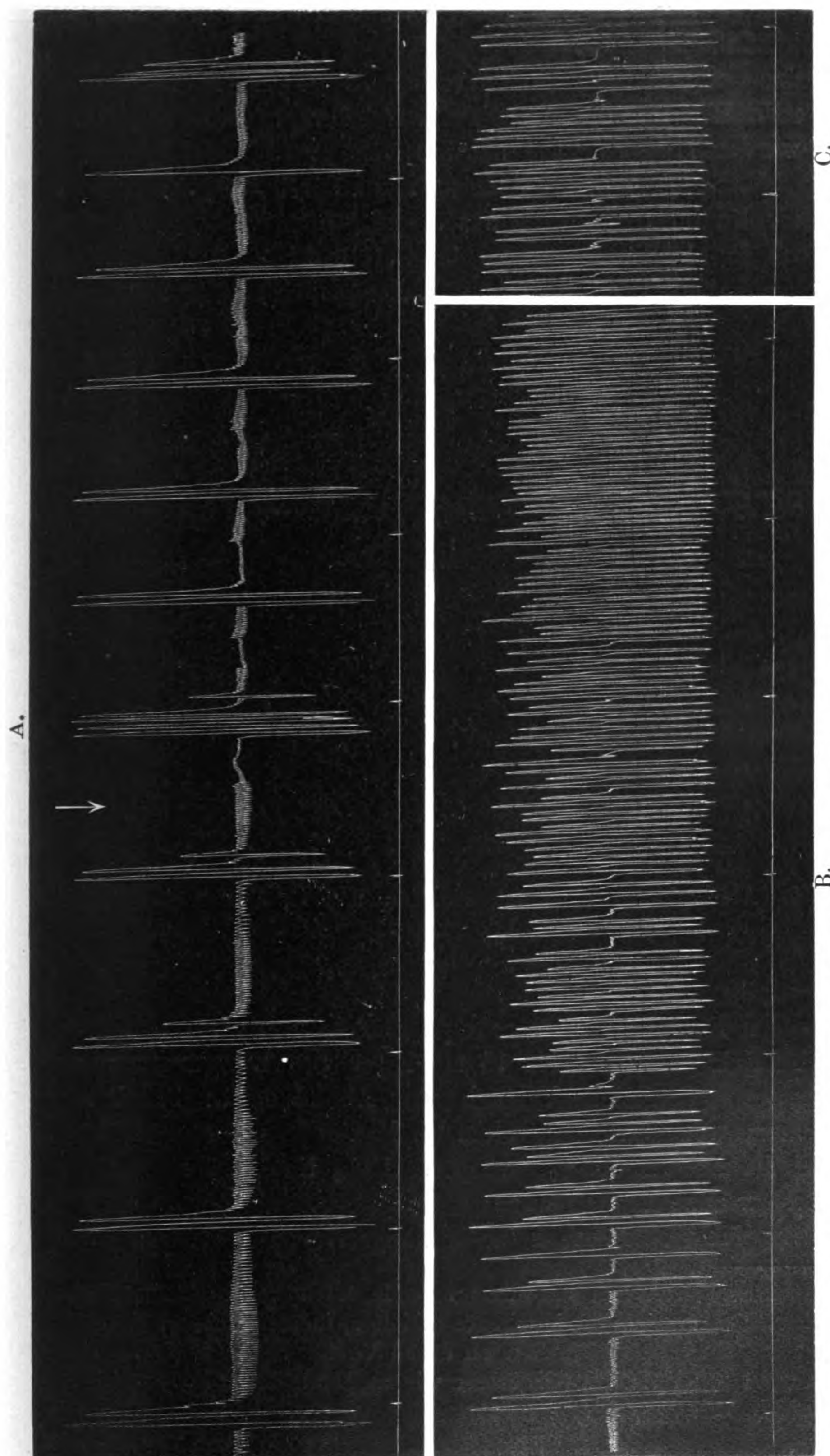


Abbildung 1. Wirkung der Atropinschwefelsäure auf das Atemzentrum eines mit Morphin narkotisierten Kaninchens. Die Atembewegungen wurden durch eine Nasenkanüle auf eine Mareysche Kapsel übertragen (= große Exkursionen), daneben sind auch die Pulse des Herzens mit registriert (= kleine Exkursionen zwischen den Atembewegungen). Bei ↓ werden 7 mg Atropinschwefelsäure pro Kilogramm intravenös injiziert. B schließt unmittelbar an A an. C = 20 Minuten nach der Injektion. Zeitmarkierung = 1 Minute.

Atemvolumen (ebenso auch bei mehreren anderen Versuchen) nahezu ganz unbeeinflußt[1]).

Um einen ungefähren Anhalt darüber zu gewinnen, wie stark die erregende Wirkung der Atropinschwefelsäure auf das Atemzentrum ist, wurden Tiere so lange mit intravenösen Morphininjektionen behandelt, bis die Reizung des Atemzentrums durch 10%ige Kohlensäure — die Kaninchen atmeten aus einem großen Gummisack, der ein Gemisch von 10 Kohlensäure + 90 Luft enthielt — eben keine Wirkung mehr hatte und das Atemvolumen nicht mehr steigerte.

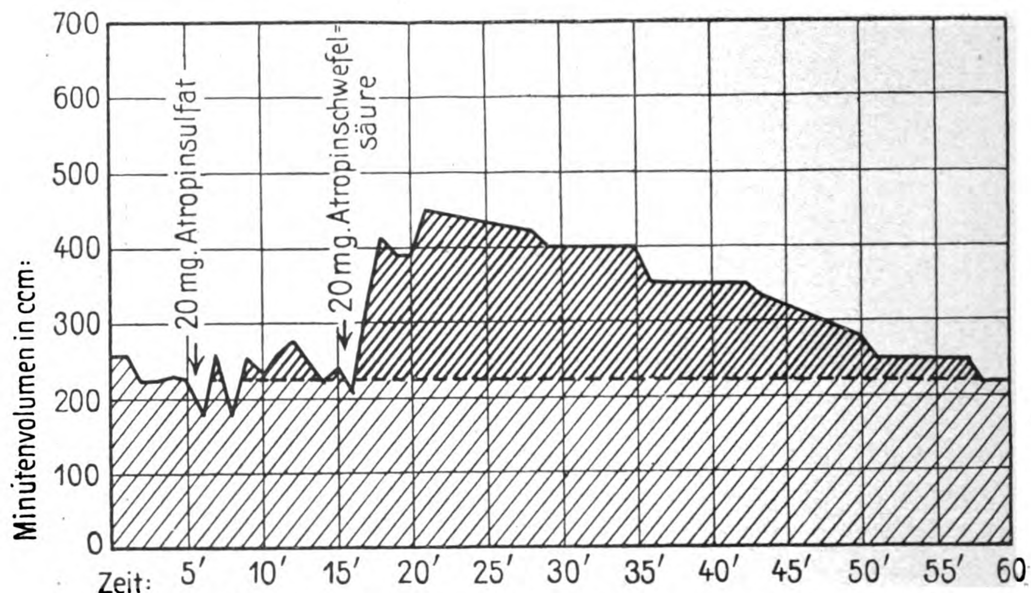


Abbildung 2. Atemvolumen eines mit Morphin und Urethan narkotisierten Kaninchens bei der intravenösen Injektion von 20 mg Atropinsulfat und 20 mg Atropinschwefelsäure.

Ein gegen den Kohlensäurereiz unempfindliches Atemzentrum wurde nun durch Injektion von 7 bis 15 mg Ester pro Kilogramm noch kräftig erregt. (Vergleiche Versuch von Abbildung 3: bei 7 mg pro Kilogramm stieg das Atemvolum im Maximum um etwa 200%, später bei 15 mg um 600%, während 10% Kohlensäure in der Einatmungsluft ohne Einfluß war.)

Der Atropinester könnte seine atmungserregende Wirkung auf

1) Bei meinen Versuchen war die erregende Wirkung am Atemzentrum bei Kaninchen, die Atropinsulfat intravenös erhielten, immer sehr gering, meist fehlte sie ganz. Versuche mit Hunden, an denen Vollmer, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. 30, 1892, S. 385 besser wie an Kaninchen seine positiven Resultate erhielt, habe ich nicht ausgeführt.

zweierlei Weise verursachen. Einmal könnte er als Reiz am Atemzentrum direkt angreifen, oder er könnte eine Steigerung der Erregbarkeit des Zentrums bewirken. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten wurde nach der von Loewy[1]) angegebenen Methode entschieden. Es wurde die Erregbarkeit des Atemzentrums auf

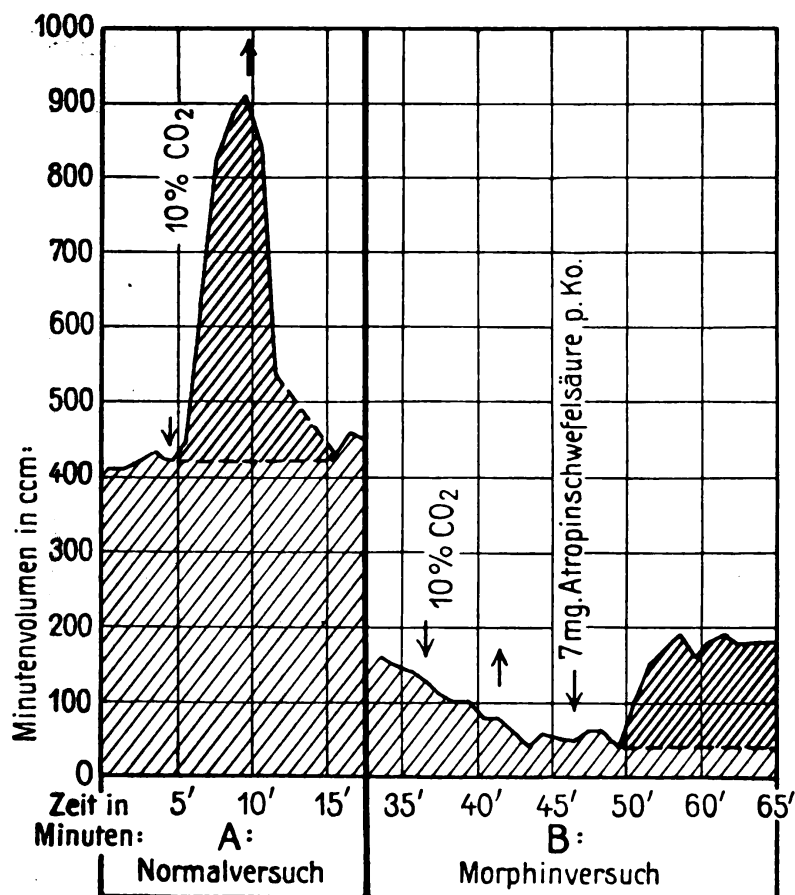


Abbildung 3. A: Steigerung des Atemvolumens durch Einatmung von 10% CO_2, bei einem urethannarkotisierten Kaninchen. B: 20 Minuten nach A aufgenommen: Das Atemvolumen wurde durch intravenöse Morphininjektionen auf etwa 1/3 des Normalwertes heruntergedrückt. Der Kohlensäurereiz ist unwirksam. 7 mg Atropinschwefelsäure pro Kilogramm intravenös haben trotzdem eine deutliche Vermehrung des Atemvolumens zur Folge.

Kohlensäurereiz (10% CO_2 in der Inspirationsluft) durch Bestimmung des Atemvolumenzuwachses am morphonisierten Kaninchen gemessen, die Tiere erhielten dann eine intravenöse Injektion der Esterlösung, und sobald das Atemvolumen sich auf sein neues höheres Niveau

1) A. Loewy, Zur Kenntnis der Erregbarkeit des Atemzentrums. Pflügers Archiv 47, 1890, S. 601.

eingestellt hatte, wurde der Kohlensäurereiz von neuem gegeben: ausnahmslos zeigte sich, daß die 10% Kohlensäure enthaltende Luft nach dem Ester eine viel stärkere Volumenzunahme zur Folge hatte als vor der Injektion. Der Ester erweckt also das annarkotisierte Atemzentrum und gibt ihm seine Erregbarkeit wieder. (Vergleiche Abbildung 4.)

Der Antagonismus zwischen Morphin und Atropinschwefelsäure besteht auch bei der Darreichung in der Reihenfolge Atropinester-

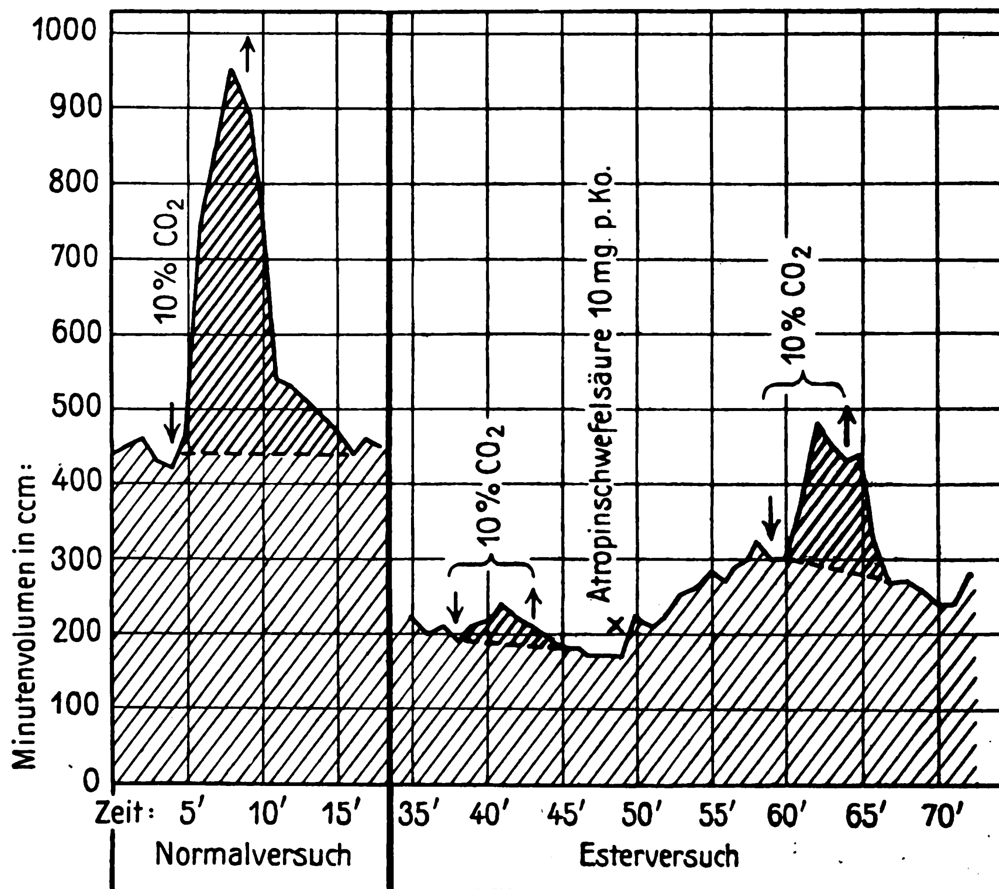


Abbildung 4. Reizbarkeit des Atomzentrums durch 10% Kohlensäure enthaltende Luft. 1. in leichter Urethannarkose, 2. nach großen Morphindosen, 3. nach 15 mg Atropinschwefelsäure pro Kilogramm intravenös.

Morphin. Denn während das Atemzentrum eines mit Urethan narkotisierten Kaninchens durch Morphininjektionen in die Blutbahn sehr rasch und leicht außerordentlich stark verlangsamt wird und den Charakter eines Cheyne-Stokesschen Atemtypes erhalten kann, ist diese Morphinwirkung nach Vorbehandlung des Tieres mit einer intravenösen Atropinschwefelsäureinjektion viel weniger ausgeprägt. Der Ester schwächt den Morphineffekt sehr deutlich ab.

Am Zentralnervensystem besitzt also der Atropinester die erregende Wirkung des Atropinsalzes auf die motorischen Funktionen, daneben zeigt sich eine besonders starke Steigerung der Reizbarkeit des Atemzentrums.

An den peripheren Organen unterscheidet sich die Wirkung des Esters prinzipiell von der der Ausgangssubstanz, denn während die letztere bekanntlich in kleinsten Dosen eine Lähmung der Vagusenden zur Folge hat, läßt der Ester in den kleinen Dosen die Vagusenden ganz unbeeinflußt, erst bei einer Vergiftung der Organe mit größten Mengen tritt die Atropinnatur noch zutage: erst jetzt kommt es zur Vaguslähmung.

Am isolierten Froschherz werden die Vagusenden durch etwa $^1/_{100\,000}$ bis $^1/_{500\,000}$ mg Atropinsulfat in 1 ccm Spülungsflüssigkeit völlig gelähmt. Denn diese Menge bringt ein Herz, das durch Muskarin in der Konzentration 1 : 25000 zum diastolischen Stillstand gebracht wurde, in kurzer Zeit wieder zum regelmäßigen Pulsieren. Kleinere Dosen können in die Muskarinlösung hineingegeben werden, ohne daß der diastolische Stillstand durchbrochen wird. Von der Atropinschwefelsäure muß man dagegen über $^1/_{1000}$ mg in die Muskarinlösung bringen, um die Muskarinreizwirkung antagonistisch zu beeinflussen, $^1/_{500}$ mg zeigt nur in einem Teil der Fälle die volle Wirkung, und sicheren Effekt sehen wir erst bei $^1/_{100}$ mg. (Vgl. Abbildung 5.)

Analoge Resultate gaben die Versuche am Kaninchenherz. Zur Untersuchung der vaguslähmenden Wirkung des Atropinesters wurde so wie es vor kurzem Hug[1]) bei seinen Scopolaminversuchen angab, der Schwellenwert für Vagusreize festgestellt. Der Reiz wurde in Abständen von 3 Minuten wiederkehrend für 5 Sekunden gegeben und der Effekt desselben am Blutdruck beobachtet. Während nun in einem Falle die Reizbarkeit des Nervus vagus nach der intravenösen Injektion von $^1/_{20}$ mg Atropinsulfat für etwa 21 Minuten ganz unterbrochen war, bewirkte später nach Wiederkehr der vollen Reizbarkeit des Vagus 1 mg Atropinschwefelsäure eine Unterbrechung von nur 6 Minuten, bei $7^1/_2$ mg dauerte die Vaguslähmung 12 Minuten lang an: der Ester wirkte also am Kaninchenherz über 150mal schwächer als das Atropinsulfat.

Daß der Ester nur sehr schwach auf die Herzvagusenden einwirkt, ergibt sich auch aus der Abbildung 1. Hier kam es durch beginnende Erstickung des morphinisierten Tieres zu ausgesprochenen

---

1) E. Hug, Über die Wirkung des Scopolamins. Archiv für experim. Path. und Pharmakol. 1912, 69, S. 45.

Vaguspulsen mit rund 60 Schlägen in der Minute. Nach der intravenösen Injektion der Atropinschwefelsäure wird der Puls mehrmals für nur ganz kurze Zeit viel frequenter (auf der Abbildung sind jetzt die Pulsexkursionen viel kleiner), d. h. die Vagusenden werden

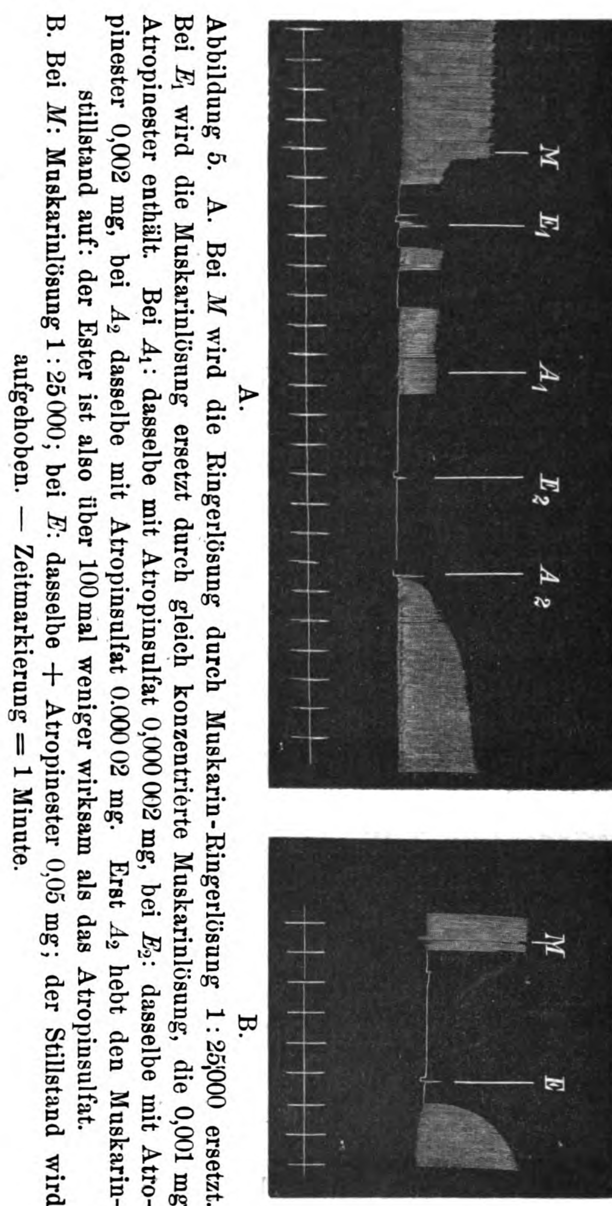


Abbildung 5. A. Bei M wird die Ringerlösung durch Muskarin-Ringerlösung 1 : 25000 ersetzt. Bei E_1 wird die Muskarinlösung ersetzt durch gleich konzentrierte Muskarinlösung, die 0,001 mg Atropinester enthält. Bei A_1: dasselbe mit Atropinsulfat 0,000 002 mg, bei E_2: dasselbe mit Atropinester 0,002 mg, bei A_2 dasselbe mit Atropinsulfat 0,000 02 mg. Erst A_2 hebt den Muskarinstillstand auf: der Ester ist also über 100 mal weniger wirksam als das Atropinsulfat.

B. Bei M: Muskarinlösung 1 : 25000; bei E: dasselbe + Atropinester 0,05 mg; der Stillstand wird aufgehoben. — Zeitmarkierung = 1 Minute.

nur sehr unvollkommen und nur für etwa 3 Minuten Dauer gelähmt. Nach Atropinsulfat in gleicher Menge würde die Frequenz mindestens 10 Minuten lang oder mehr auf dem höheren Niveau geblieben sein.

Der **Blutdruck** erfährt bei der Injektion größerer Estermengen

eine kurze starke Senkung (vergleiche Abbildung 6), die ungefähr dieselben Grade wie bei entsprechenden Atropinsulfatmengen erreicht. Vermutlich ist diese Senkung durch eine zentrale Wirkung am Vasomotorenzentrum oder eine periphere Gefäßerweiterung bedingt, denn bei der Plethysmographie des Herzens wurde keine Änderung des Ventrikelvolumens beobachtet, wenn Dosen bis zu 50 mg gegeben wurden.

Die vaguslähmende Wirkung der Atropinschwefelsäure wurde dann weiter an den Bronchien, dem Darm, und der Pupille untersucht.

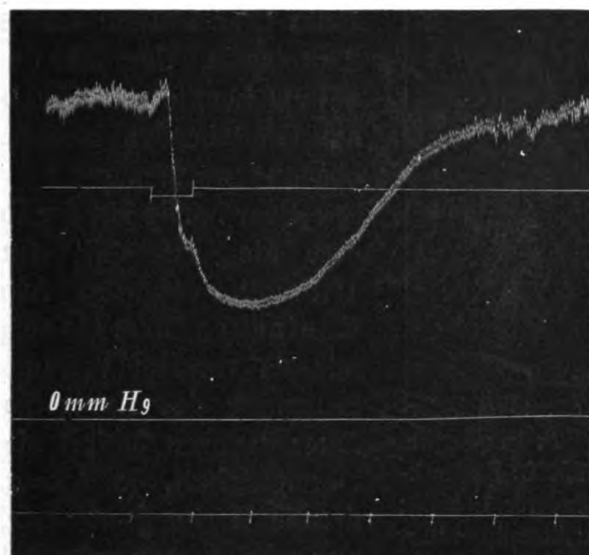


Abbildung 6. Blutdruckwirkung von 50 mg Atropinschwefelsäure, intravenös, bei einem Kaninchen von etwa $1\frac{1}{2}$ Kilogramm. Quecksilbermanometer. Zeit in Minuten.

Am isolierten Rinderbronchus[1]) war eine erschlaffende Wirkung auf den durch Pilokarpin zur maximalen Kontraktion gebrachten Bronchialmuskel nicht zu sehen. Bei dem in Abbildung 7 wiedergegebenen Versuch z. B. war der Ester in der Konzentration von 1 : 2500 ohne Wirkung, während Atropinsulfat 1 : 50000 sofort die Muskulatur zum völligen Verlust ihres gesteigerten Tonus brachte.

Ebenso fehlt die mydriatische Wirkung des Atropins bei dem Ester. Von der 1 %igen Lösung kann beliebig viel in den Konjunktivalsak von Katzen eingetropft werden, ohne daß die Pupille

1) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Archiv für experim. Path. und Pharmakol. 1912, 69, S. 79.

weiter wird, während Atropinsulfat noch in der Konzentration 1 : 10000 schwach mydriatisch wirkt.

Über die geringe vaguslähmende Wirkung am Darm orientiert schließlich Abbildung 8: an einem Kaninchen, dessen Darmbewegungen in situ registriert wurden[1]), ließ 15 mg Atropinschwefelsäure die Peristaltik ganz unbeeinflußt, während später $^1/_{10}$ mg Atropinsulfat die Bewegungen des Darmes unter Abnahme des Tonus unterdrückte. Also ist auch an den Vagusenden des Darmes der Ester über 150 mal schwächer als das Atropinsalz. Ungefähr das gleiche Verhältnis konnte auch bei Experimenten am überlebenden isolierten Darm beobachtet werden.

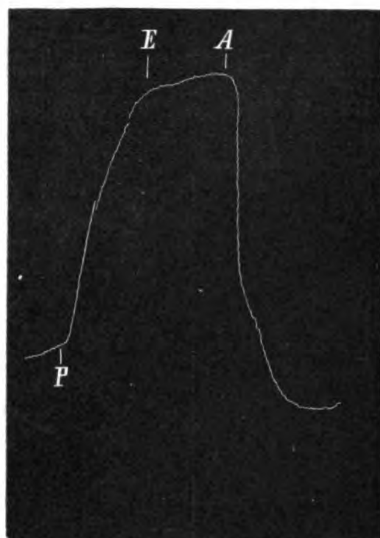


Abbildung 7. Isolierter Rinderbronchialmuskel. *P*: Pilocarpin. hydrochloric. 1 : 15000: Kontraktion. *E*: Atropinester 1 : 2500: ohne Wirkung. *A*: Atropin. sulfur. 1 : 50000: Erschlaffung der Muskulatur. Zeit: 1 Minute etwa 3 mm.

Sehr häufig hat der Ester am Darm eine die Peristaltik stark fördernde Wirkung, die das Atropinsalz am Kaninchendarm nie zeigt. Das Alkaloidsalz verursacht immer eine reine Hemmung des Kaninchendarmes, der Ester dagegen fördert nicht selten die Darmtätigkeit, doch konnte diese fördernde Wirkung nicht regelmäßig genug erhalten werden, um ihren Angriffspunkt analysieren zu können. (Vergleiche Abbildung 9.)

Die Atropinschwefelsäure verläßt den Organismus, ohne daß sie gespalten würde und Atropin aus ihr entstände. Denn auch nach der Injektion sehr großer Mengen tritt im Verlauf von mehreren Stunden keine Lähmung des Herzvagus und keine Pupillenerweiterung ein; genauere Bestimmungen des Schicksales des Esters im Organismus wurden bisher nicht ausgeführt.

2. Homatropinschwefelsäure.

Der Ersatz der Tropasäure im Atropinschwefelsäuremolekül durch die Mandelsäure hat nur geringen Einfluß auf die pharmakodynami-

1) P. Trendelenburg, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschrift für Biologie 1913, 61, S. 67.

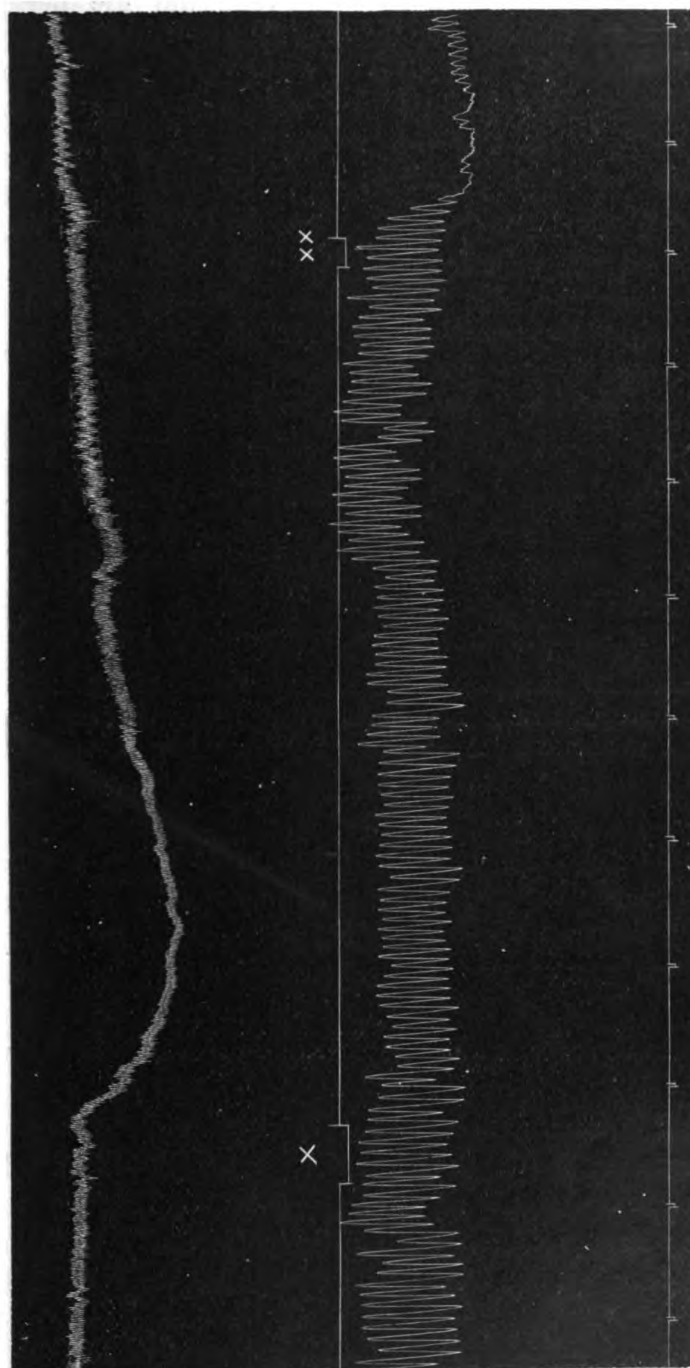


Abbildung 8. Darmbewegung und Blutdruck bei einem Kaninchen von 2 Kilogramm. 15 mg Ester des Atropins (bei ×) sind ohne Wirkung auf den Darm, während $^1/_{10}$ mg Atropinsulfat (bei ××) die Peristaltik unterdrückt. Zeit in Minuten. Quecksilbermanometer.

schen Eigenschaften. Die Homatropinschwefelsäure, die in ihrer Konstitution und ihren Löslichkeitsverhältnissen dem Atropinester entspricht, läßt wieder eine stärkere Wirkung auf die peripheren Vagusenden vermissen. Die Pupille von Katzen wird durch die lokale Applikation von 1⁰/₀iger Lösung nicht erweitert. Der Vagus bleibt bei kleineren Dosen für elektrischen Reiz erregbar, bei großen Dosen kommt es zu einer flüchtigen Unterdrückung der Reizbarkeit. Auch die atemzentrumerregende Wirkung bleibt dem Molekül bei Substitution der Tropasäure durch Mandelsäure erhalten, sie scheint sogar noch ausgeprägter zu sein. Abbildung 10 gibt eine Atemkurve eines Morphinkaninchens, das 7 mg Homatropinester intravenös erhielt, wieder. Die Toxizität der Substanz ist bei der Maus eine

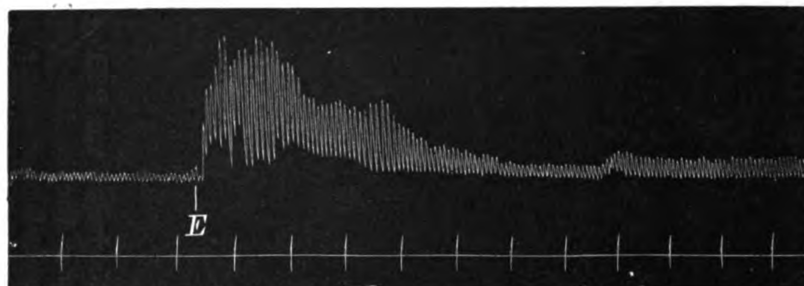


Abbildung 9. Darmregistrierung bei einem etwa $1^1/_2$ Kilogramm schweren Kaninchen. Bei *E* werden 5 mg Atropinester injiziert. Der Darm wird stark erregt. Zeit in Minuten.

größere. Tötlich wirkt schon 1 mg sukutan, es treten die bei der Atropinschwefelsäure beschriebenen Krämpfe auf, das Tier stirbt an Atemlähmung. Kleinere Dosen werden, ohne markante Symptome zu erzeugen, vertragen. Am Kaninchen lag die tötliche Dose für intravenöse Injektion unter 60 mg pro Kilogramm, auch hier unterschieden sich die Krämpfe nicht wesentlich von den Atropinschwefelsäurekrämpfen.

3. Für die Hyoscyaminschwefelsäure gilt das bei der letzten Substanz Gesagte. Die Vaguswirkung ist ganz unbedeutend, die Pupille wird nicht erweitert, die atemerregende Wirkung ist voll erhalten, bei der Maus ist eine weitere Steigerung der Giftigkeit zu konstatieren[1]), denn bei den Tieren von 15 bis 20 g Gewicht, bilden

1) A. R. Cushny, Atropine and the Hyoscyamines. A study of the action of optical isomers. Journal of Physiology 30, 1904, S. 176. Cushny fand, daß das Atropin- und das l-Hyoscyaminsalz an der weißen Maus gleiche Wirkungsstärke hat.

schon $^1/_2$ mg für den Hyoscyaminester die Grenzdose. Kaninchen erliegen der Menge von 80 mg pro Kilogramm (intravenös).

4. Die Atropinmethylammoniumschwefelsäure dagegen hat eine etwas andere Wirkung, vermutlich weil sie als Verbindung

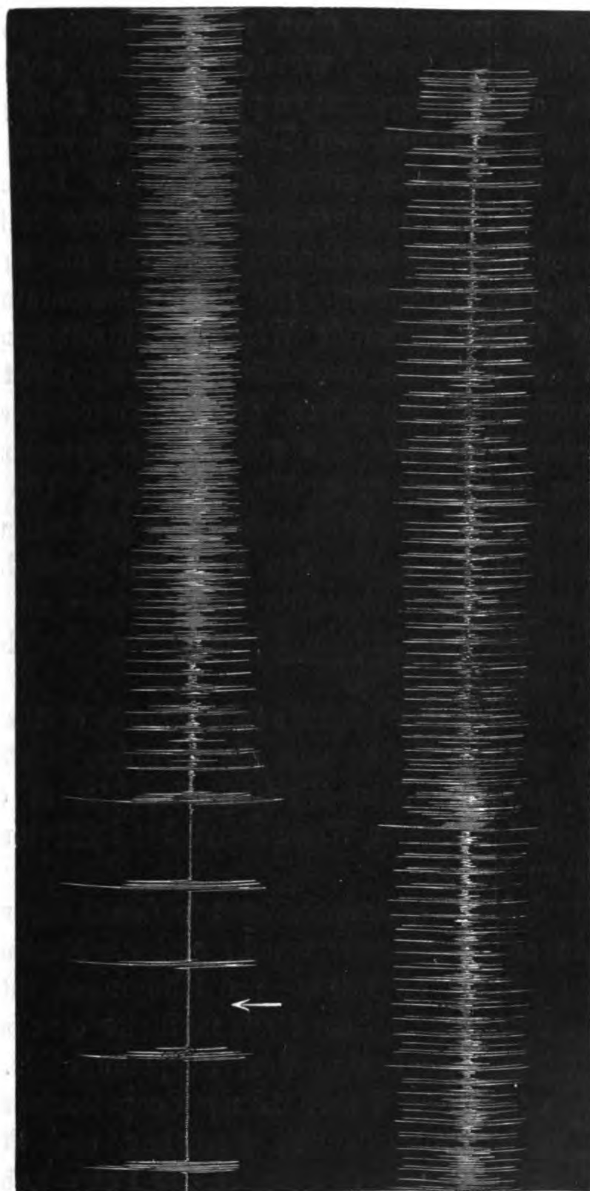


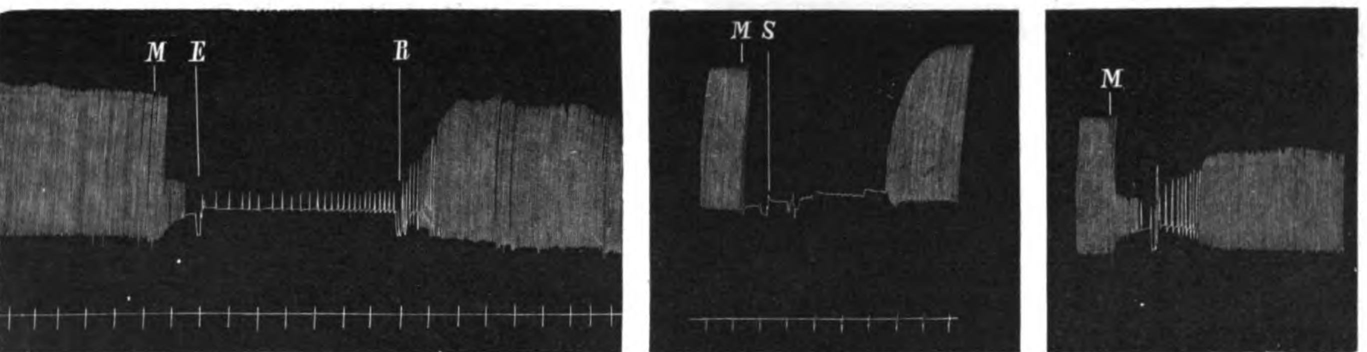
Abbildung 10. Kanichen 1400 g. Atmungsregistrierung durch Nasenkanüle. Urethan + Morphinnarkose. **Bei ↑ werden 10 mg Homatropinschwefelsäure injiziert. Zeit wie auf Abbildung 1.**

einer quaternären Base deren generelle kurarinartige Wirkung besitzt. Denn diese Substanz hat die Atropinesterkrampfwirkung nur an der Maus; hier ist sie ebenso toxisch wie der Atropinester, und die Krampfwirkung ist sogar eine stärkere, der Tod tritt bei

gleichen Dosen früher ein. So töteten 15 mg subkutan eine Maus schon nach 5 Minuten, während die gleiche Atropinschwefelsäuremenge bei gleich schwerem Tier erst nach $1^1/_2$ Stunden den Tod herbeiführte. Bei Kaninchen zeigt sich bei nicht letalen Dosen, z. B. 50 mg pro Kilogramm intravenös dagegen gar keine Krampfwirkung mehr. Man beobachtet eine reine Lähmungswirkung, die Tiere ertragen Seitenlage und werden schlaff, aber diese Erscheinungen gehen ohne Erregungssymptome oder Krämpfe vorüber. 75 mg pro Kilogramm bewirken den Tod innerhalb weniger Minuten, wieder unter den Symptomen einer allgemeinen Lähmung. Bemerkenswerterweise ist der quaternären Verbindung mit dem Verlust der motorischen Erregungserscheinungen nicht die Erregung des Atemzentrums abhanden gekommen. Die Methylammoniumverbindung hat vielmehr eine starke fördernde Wirkung am Atemzentrum des Kaninchens, die der Atropinschwefelsäurewirkung nicht nachsteht. Durch Froschversuche ließ sich zeigen, daß die motorische Lähmung, die auch bei diesem Kaltblüter das wesentliche Symptom ist, auf einer Lähmung der Nervenenden im Muskel beruht. Die Zuckungen des Gastrocnemius bei elektrischer Reizung des Ischiadicus gleichen den Kurarinzuckungen, sie haben den Typ von Ermüdungsreihen. Der Effekt der Atropinmethylammoniumschwefelsäure an den Vagusenden von Herz, Darm und Pupille ist nicht von der der Atropinschwefelsäure verschieden.

5. Die Scopolaminschwefelsäure erhielten Willstätter und und Hug auf die gleiche Weise wie die Atropinschwefelsäure, sie hat die gleichen physikalischen Eigenschaften, ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich und in Wasser erst bei Erwärmung einigermaßen in Lösung zu bringen.

Die Toxizität dieser Verbindung ist wie das Ausgangsalkalloid bei den verschiedenen Versuchstieren sehr gering. Kaninchen zeigen auf große Mengen — bis zu 150 mg pro Kilogramm intravenös — nur eine geringe Aufregung; an der Maus fand sich eine beträchtliche Abnahme der Giftigkeit gegenüber dem Scopolaminsalz. Während bei den 15—20 g wiegenden Tieren 15 mg Scopolaminsalz bei subkutaner Injektion schon eine starke Erregung und 20 mg unter Lähmung den Tod nach mehreren Stunden zur Folge haben, werden vom Ester über 30 mg vertragen, und erst gegen 40 mg sind tötlich. An Fröschen läßt sich wegen der großen Unempfindlichkeit dieser Tiere gegen Scopolamin die tötliche Grenzdose kaum festlegen, der Ester war etwa ebenso unwirksam wie das Salz, Krämpfe traten nicht ein. An den Enden des Vagus ist die Scopolaminschwefelsäure



A. B. C.

Abbildung 11. Isolierte Eskulentenherzen. Zeit in Minuten. A. Bei *M*: Zugabe von Muskarin-Ringerlösung 1:25000: Stillstand. Bei *E*: Zugabe von Muskarin-Ringerlösung 1:25000 + 0,0001 mg Scopolaminschwefelsäure: keine Wirkung. Bei *R*: Ringerlösung.

B. Dasselbe Herz. Bei *M*: Muskarinstillstand (Lösung 1:25000). Bei *S*: Muskarinlösung 1:25000 + 0,000,0001 mg Scopolamin. *HBr.*: der Stillstand wird aufgehoben.

C. Muskarinwirkung wird durch 0,002 mg Scopolaminschwefelsäure aufgehoben.

weniger wirksam wie das Salz des Alkaloides, die Wirksamkeitsabnahme erreicht etwa dieselben Relativwerte, wie sie für die Atropinverbindungen angegeben wurden. Absolut aber hat die Scopolaminschwefelsäure eine viel stärkere Wirkung auf den Vagus wie der Atropinester. So wurde der Muskarinstillstand des isolierten Froschherzens (vgl. Abbildung 11) von 0,0001 mg Scopolaminschwefelsäure in 1 ccm Muskarinlösung eben noch aufgehoben — gelegentlich wirken auch noch etwas kleinere Mengen —, während die gleiche Wirkung bei Scopolaminum hydrobrom. in der Menge von 0,000 0001 mg erzielt wurde. Der aproximativ bestimmte Wirksamkeitskoeffizient beträgt also rund 1 : 1000. Ungefähr das gleiche gilt für den Ka-

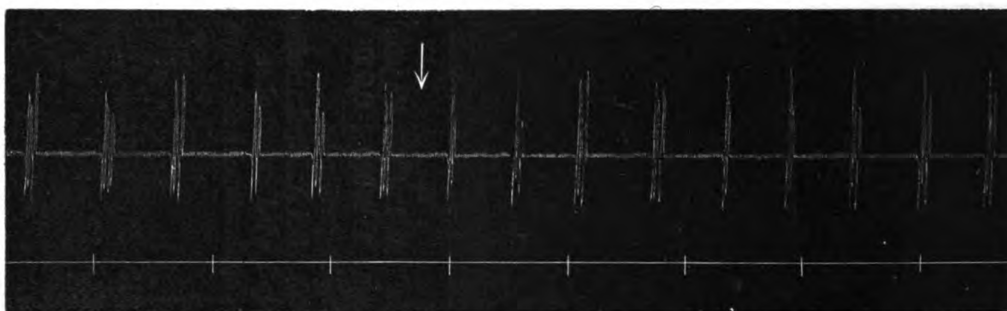


Abbildung 12. Wirkungslosigkeit der Scopolaminschwefelsäure auf die Atmung eines morphinisierten Kaninchens. Bei ↓ wird 10 mg in die Ohrvene injiziert. Zeitmarkierung = 1 Minute.

ninchenvagus, denn $^1/_{40}$ mg Scopolaminsalz nahm dem Nerv seine Erregbarkeit für viel längere Zeit, als die 200 fache Menge des Esters.

An der Katzenpupille zeigt dieser Ester eine mydriatische Wirkung. Diese Wirkung äußert sich schon bei der intravenösen Injektion am Kaninchen, die Tiere zeigen als Initialsymptom eine Erweiterung der Pupille. Die Katzenpupille kann durch Eintropfen einer 1 %igen Lösung in das Auge noch maximal erweitert werden, die Wirkung tritt jedoch langsamer ein als bei dem bromwasserstoffsauren Scopolamin. Bei Verwendung $^1/_{10}$ %iger Lösung wird die Unterlegenheit des Esters ganz eklatant: Scopolaminsalz erweitert noch maximal, der Ester nur mehr in geringem Grade.

Die für die anderen untersuchten Ester so typische erregende Wirkung am Atemzentrum fehlt bei der Scopolaminschwefelsäure. Die Atemfrequenz und das Atemvolumen bleibt bei den Mengen, wie sie bei Atropinester schon sehr starke Wirksamkeit äußern, ganz unbeeinflußt, erst bei ganz großen Dosen wird die Atmung in geringem Maße beschleunigt. Auch der Antagonismus gegen die Morphinwirkung ist nicht vorhanden (vgl. Abbildung 12).

Große Schwierigkeiten machte die Untersuchung der wichtigen Frage ob der Ester noch die synergistische Wirkung bei der Narkose mit anderen Substanzen hat. Von der Mischnarkose bei Kaninchen wurde nach orientierenden Versuchen Abstand genommen, da es bei der Indolenz dieser Tiere und ihrer leichten Hypnotisierbarkeit außerordentlich schwer fällt, einen objektiven Maßstab des narkotischen Effektes zu erhalten. Statt der Kaninchen verwandte ich Mäuse, bei denen der Beginn und die Tiefe einer Narkose sehr leicht zu beurteilen ist. Zunächst wurde der Einfluß von Scopolaminsalz und -ester auf den Verlauf der Urethanmorphinnarkose beobachtet und zweitens versuchte ich nach Fühner[1]) die Wirkung dieser Substanzen auf die Morphinäthernarkose zu bestimmen. Die Urethanversuchsreihen — es wurde 10—20 mg Urethan + 1/2—1 mg Morphin allein oder zusammen mit 1/2—1 mg Scopolaminsalz bzw. -ester subkutan bei genau gleich großen Tieren gegeben, gaben keine brauchbaren Resultate: zwar fielen bei manchen Serien die Scopolamin- und die Estertiere früher und in tiefere Narkose, aber andererseits war die Zahl der Fehlversuche, bei denen eine Potenzierung durch die Scopolamin- und Esterzugabe nicht eintrat oder die Wirkung sogar abgeschwächt war, so groß, daß ich nicht von der sicheren synergistischen Wirkung sowohl des Scopolamins als des Esters überzeugt wurde. Etwas bessere Resultate bekam ich, als ich die mit einem Gemisch von 1 mg Morphin hydrochloric. + 1 mg Scopolaminsalz bzw. -ester subkutan vorbehandelten Tiere in ein Ätherluftgemisch brachte, das bei einem nur mit 1 mg Morphin vorbehandelten Kontrolltier eben nicht vollständig narkosierend wirkte. In manchen Versuchen war die Narkose bei den Scopolamin- und den Estertieren tiefer, aber wieder zeigte sich, daß nicht selten die Injektion der Scopolaminverbindungen die Morphinexzitation so steigerte, daß diese Tiere einen weniger tief narkotisierten Eindruck machten wie die im gleichen Äthergemisch sitzende Kontrollmaus. Die Frage also, ob der Ester sich als wirksam im Sinne eines Synergismus mit der narkotischen Wirkung des Morphins, Äthers oder Urethans erweist, ließ sich nicht mit Gewißheit entscheiden.

Zusammenfassung.

Durch die Veresterung des alkoholischen Hydroxyls der Alkaloide der Atropingruppe mit Schwefelsäure und die intramolekulare Salz-

1) H. Fühner, Die Morphin-Scopolaminwirkung im Tierversuch. Deutsche medizinische Wochenschrift 1913, S. 143.

bildung mit dem Stickstoff des Tropins bzw. Scopolins wird eine sehr weitgehende Abschwächung der Affinität zu den Endigungen des Vagus bewirkt (die Wirksamkeit nimmt bis auf $^{1}/_{100}$—$^{1}/_{1000}$ ab). Die erregende Wirkung des Atropins und seiner Verwandten am Zentralnervensystem bleibt bei der Esterbildung erhalten, bei den meisten untersuchten Körpern und Tierarten ist die erregende Wirkung bei den Estern stärker als bei den zugehörigen Ausgangsalkaloiden. Die Toxizität ist nicht durchgehend in einem Sinne verändert. Einige der Substanzen sind zum Teil giftiger, andere etwas entgiftet.

Durch die Veresterung bekommen die einen Tropinkern besitzenden Verbindungen eine neue, vielleicht therapeutisch verwertbare Eigenschaft: sie erregen in sehr starkem Maße schon in kleinen Dosen das Atemzentrum. Der Scopolaminschwefelsäure fehlt diese Atemzentrumwirkung, und es ließ sich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob das Scopolamin bei der Veresterung seine synergistische Wirkung bei der Mischnarkose verliert oder beibehält.

VI.

Aus der Medizinischen Klinik Marburg.
Direktor Professor Matthes.

Untersuchungen über die Natur der Trypsinhemmung des Serums.

Von
Privatdozent Dr. Kirchheim.

Die letzten Jahre brachten eine umfangreiche Literatur über das sog. Antitrypsin des Blutserums und sein Verhalten bei Krankheitszuständen verschiedenster Art. Wenn man es versucht, hierin sich einen Überblick zu verschaffen, so muß man bald zu der Ansicht gelangen, daß über dem an sich berechtigten Bestreben, etwas praktisch Bedeutsames festzustellen, die theoretische Fundierung der Antitrypsinlehre weniger berücksichtigt ist, als es wohl wünschenswert erscheinen könnte. Allerdings hat es nicht an Versuchen gefehlt, die grundlegenden Annahmen, die Antigenwirkung körpereignen, tryptischen Fermentes und die spezifische Antikörpernatur der Serumhemmung, zu erweisen — hier sei besonders an die Arbeiten von Kurt Meyer erinnert, — eine definitive Klärung der ganzen Frage ist aber bisher noch nicht erzielt worden. Es erschien mir deshalb als eine nicht überflüssige Aufgabe, zu untersuchen, ob die Hemmung des Trypsins durch Blutserum den Anforderungen genügt, welche man an eine Antigen-Antikörperbindung im Sinne Ehrlichs zu stellen pflegt. Es war dabei zu prüfen: Gilt für die Bindung Trypsin-Serum das Gesetz der multiplen Proportionen, ist sie spezifisch und irreversibel? Diese drei Fragen sollen in drei selbständigen Abschnitten beantwortet werden.

I. Gilt für die Hemmung des Trypsins durch Serum das Gesetz der quantitativen Bindung?

Die quantitativen Verhältnisse der Trypsinbindung durch das Antitrypsin bzw. durch das Serum sind bisher meines Wissens nur

von K. Meyer[1]), Hedin[2]) und Kämmerer[3]) untersucht worden. Meyer glaubt, die Gültigkeit des Gesetzes der Multipla annehmen zu dürfen, während Hedin und Kämmerer zu Resultaten gelangen, welche diese Annahme ausschließen: Hedin, der mit Serumalbumin arbeitet, an welchem nach seiner Ansicht die Hemmungskraft des Serums haftet, kommt zu dem Satz, daß man zwar das Albumin durch Trypsin absättigen könne, nicht aber, auch bei Verwendung erheblichen Überschusses, Trypsin durch Albumin. Dabei hemmen geringere Mengen von Albumin, d. h. Antikörper, relativ mehr Trypsin, als größere. Kämmerers Resultat für genuines Serum ist prinzipiell dasselbe: Ist ein Überschuß von Ferment vorhanden, so wird durch den Hemmungskörper um so mehr neutralisiert, je mehr Ferment vorhanden ist.

Die Ergebnisse von Meyer und von Hedin und Kämmerer stehen bisher einander insofern unvermittelt gegenüber, als sie durch verschiedene Methoden erhalten wurden. Meyer verwendet die übliche Kaseinreihenmethode nach Fuld. Hedin benützt zur Schätzung der tryptischen Leistung die durch die Digestion erzielte Zunahme des nach Kjehldahl bestimmten, inkoagulablen Stickstoffes seiner Verdauungsgemische. Kämmerer endlich verfährt nach der Volhardschen Trypsinmethode, deren Prinzip darauf beruht, daß Kasein in Salzsäure gelöst durch Natriumsulfat vollständig gefällt wird und dabei einen seiner Menge stets entsprechenden Teil der Salzsäure mitreißt. Die Titration der Azidität des Kasein-Trypsingemisches vor und nach der Verdauung gibt also durch die Differenz der Aziditäten einen zahlenmäßigen Anhalt für die verdaute Kaseinmenge.

Die drei Methoden stimmen zwar insofern überein, als sie dieselbe Phase des tryptischen Prozesses, die Überführung des Kaseins in inkoagulable Produkte, zum Ausgangspunkt der quantitaven Fermentbestimmung machen. Indessen wird man sie von vornherein schon deshalb verschieden bewerten müssen, weil die Verfahren von Hedin und Kämmerer exakte Zahlenwerte liefern, während die Kaseinmethode die Verdauung nach dem Fehlen oder Vorhandensein von Trübungen schätzt. Von ihren Anhängern wird diese Schätzung für exakt gehalten, indessen haben sich doch in den letzten Jahren eine Reihe von Beobachtern im entgegengesetzten Sinne geäußert. So spricht Marcus[4]) hierüber als von »Gradabmessungen subjektiver

1) K. Meyer, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23, S. 68.
2) Hedin, Zeitschr. f. pkys. Chemie Bd. 50 und 52.
3) Kämmerer, Deutsch. Arch. f. klin Mediz. Bd. 103.
4) Marcus, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 4, S. 158.

Natur«, Trebing und Dießelhorst[1]) finden, daß scharfe Grenzwerte mit der Groß-Fuldschen Methode nicht genau zu ermitteln sind. Sie betonen weiter, daß die Verdauung, besonders nach etwa 30 Minuten bei 38° C im Thermostaten, von 5 zu 5 oder auch von 2 zu 2 Minuten sprunghaft vorwärts geht, und daß man also bei nicht ganz genau eingehaltener Zeit Irrtümern ausgesetzt ist. Kämmerer[2]) zeigt unter Anführung eines Versuchsbeispieles, daß man bei der Titerbestimmung infolge der unscharfen Grenzwerte Fehlern ausgesetzt ist. Diese Angaben mögen genügen, um zu erklären, daß für die aufgeworfene Frage nach der Gültigkeit des Gesetzes der Multipla bei der Trypsin-Serumbindung eine Nachprüfung der Resultate von K. Meyer am nächsten lag. Im wesentlichen bedeutete dies zugleich eine Kritik der Brauchbarkeit der Groß-Fuldschen Methode für quantitative Fermentbestimmungen. Bevor wir hierzu übergehen, ist noch eine kurze Darstellung der Versuchsanordnung von Meyer nötig.

Er versetzt eine konstant bleibende Menge einer Trypsinlösung mit steigenden Serummengen und stellt die Verdauungswirkung der Trypsinlösung ohne Serumzusatz und die der einzelnen Trypsin-Serumgemische im Reihenversuch fest. Den Vergleichswert liefert die Menge der tryptischen Lösungen, welche genügt, um in $^1/_2$ Stunde bei 38° C im Wasser-Thermostaten eine konstante Kaseinmenge komplett zu verdauen. Aus dem Hinweis auf eine frühere Darstellung seiner Versuchsanordnung geht hervor, daß diese konstante Menge 2 ccm 2 $^0/_{00}$ige Kaseinlösung ist[3]). Da im Groß-Fuldschen Verfahren bei Konstanz von Temperatur und Versuchszeit die Verdauungsgröße der Fermentmenge entspricht, so müssen die komplett verdauenden Grenzwerte der tryptischen Gemische bei gleichen Quantitäten Substrat gleichen Gehalt an wirksamem Ferment besitzen und durch die Differenz ihrer Größe den Schluß gestatten, wieviel Trypsin jeweilig durch Serum gebunden ist. Um die Proportionalität zwischen der Trypsinbindung und der zugefügten Serummenge zu demonstrieren, führt Meyer zwei Versuchsbeispiele in tabellarischer Übersicht an. Er stellt dabei die gefundenen Verdauungswirkungen und die bei Gültigkeit des Gesetzes der Multipla zu berechnenden in Prozentzahlen einander gegenüber. Tatsächlich zeigen die Gemische mit niedrigem und mittlerem Serumzusatz eine Übereinstimmung der beobachteten und berechneten Werte. Bei höherem Serumzusatz bleibt dagegen die beobachtete Größe hinter der berechneten zurück. Meyer urteilt über seine Versuchsresultate folgendermaßen: »In beiden Versuchsreihen sehen wir eine im ganzen befriedigende Übereinstimmung zwischen den beobachteten und den berechneten Zahlen. Die Abweichungen erklären sich zum Teil dadurch, daß die einzelnen Stufen der Verdauungsgemischmenge nicht genau mit den aus der Be-

1) Trebing u. Dießelhorst, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 51, S. 2298.
2) Kämmerer, a. a. O., S. 345.
3) v. Bergmann u. K. Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 37, S. 1673.

rechnung sich ergebenden Werten zusammenfallen. Ob die Abweichungen in den letzten Werten (d. h. bei hohem Serumzusatz), die sich in beiden Reihen, sowie in anderen nicht mitgeteilten Versuchen finden, in den tatlichen Verhältnissen begründet sind, möchte ich unentschieden lassen. Dagegen scheint mir die Übereinstimmung in den ersten und mittleren Werten (d. h. bei geringerem und mittlerem Serumzusatz) dafür zu sprechen, daß die Absättigung des Trypsins durch das Antitrypsin nach stöchiometrischen Verhältnissen erfolgt. Es handelt sich also hier um die gleichen Verhältnisse, wie bei der Bindung der Toxine an die Antitoxine.«

Bei der Versuchsanordnung von Meyer müssen also drei Konstante vorhanden sein: Zeit, Temperatur und Substratmenge. Mit ihnen steht und fällt eine exakte quantitative Fermentbestimmung, und die Nachprüfung hat sich mit der Frage zu befassen, wiefern die Konstanten tatsächlich innegehalten worden sind.

Die Versuchszeit beträgt bei Meyer $^1/_2$ Stunde. Dann wird die Verdaungsgröße durch Essigsäurezusatz festgestellt. Kann danach schon gesagt werden, daß ein bestimmter Limeswert in $^1/_2$ Stunde komplett verdaut hat? Offenbar ist nur die Versuchszeit begrenzt, nicht aber die eigentliche Verdauungszeit. Die Digestion kann schon einige Minuten früher beendet sein. Hierdurch werden erhebliche Fehlergrenzen bedingt, wie folgendes Beispiel aus Meyers Reihen demonstrieren möge[1]): Er findet für ein Gemisch von Serum und Trypsin den komplett verdauenden Grenzwert 1,0. Die nächstkleinere Menge 0,8 hat nur angedaut. Der tatsächliche, unbekannte Limeswert liegt also in diesem Falle zwischen 1,0 und 0,8. Wieviel macht diese Fehlerbreite für Meyers Berechnung aus? Der Grenzwert eines Gemisches von gleichem Trypsingehalt ohne Serumzusatz beträgt bei identischen Versuchsbedingungen 0,6. Wird diese Verdauungsleistung = 100 gesetzt, so ergibt sich für das Trypsin-Serumgemisch bei 0,8 eine solche von 75%, bei 1,0 von 60%. Die Fehlerbreite seiner Bestimmung schwankt also zwischen diesen beiden Zahlen, deren Differenz für eine quantitative Untersuchung, wie sie für den Nachweis des Gesetzes der Multipla erforderlich ist, doch zu groß sein dürfte. Meyer nimmt dabei 60% an.

Das zweite prinzipielle Bedenken gegen Meyers Versuchstechnik betrifft die Konstanz der Substratmenge, insofern nicht berücksichtigt wird, daß mit dem Serum nicht nur Hemmungskörper, sondern auch Verdauungssubstrat zugefügt wird. Allerdings pflegt man ganz allgemein bei den Antitrypsinbestimmungen, bei denen es sich um Vergleich der Verdauung identischer Mengen von Kaseinlösungen mit

1) Vgl. Biochem. Zeitschr. Bd. 23, 1910, S. 84. Versuch 9, Reihe 4,

und ohne Serumzusatz handelt, den Eiweißgehalt des Serums zu vernachlässigen, indessen kommt dabei meist ein Vergleich der Hemmungskraft verschiedener Seren, deren Eiweißgehalt relativ konstant ist, in Frage. Die Fehlerquelle bleibt also für verschiedene Bestimmungen ungefähr dieselbe und deshalb ziemlich belanglos.

Anders bei Meyers Versuchsanordnung: Er fügt zu je 0,5 ccm einer Trypsinlösung von einer Serumverdünnug 1 : 10 aufsteigende Mengen von 0,05—0,4 ccm. Das bedeutet, das Serum zu 7 % Eiweiß gerechnet, einen Zusatz von 3,5—28 mg Eiweiß. Diese Serum-Trypsingemische müssen zum Reihenversuch offenbar (was nicht besonders gesagt wird, aber aus der Anordnung hervorgeht) auf das gleiche Volumen aufgefüllt werden, um in der Mengeneinheit gleichen Trypsingehalt zu besitzen. Welches Volumen hierbei gewählt wird, ist ebenfalls nicht vermerkt. Da jedoch das größte Volumen in 0,5 Trypsin + 0,4 Serum erreicht ist, so ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß entweder alle Gemische auf 0,9, oder der Einfachheit halber, auf 1,0 gebracht sind. Es würde also der Serum-Eiweißgehalt in 1 ccm der Serum-Trypsingemische bei einer Menge von 4 mg konstanten Substrates (2 ccm 2 ‰ Kaseinlösung) zwischen 3,5 mg und 28 mg schwanken. Im Reihenversuch wechseln weiter die einzelnen Stufen der Verdaungsgemische zwischen 0,4 und 6 ccm. Aus diesen Angaben dürfte einleuchten, daß von einer Konstanz des Substrates nicht die Rede sein kann.

Um mich nicht auf eine Kritik zu beschränken, sondern um auch mit der von Meyer benutzten Kaseinmethode ein positives Resultat zu liefern, seien folgende zwei Versuchsreihen angeführt, bei denen die erörterten Fehlerquellen tunlichst vermieden sind. Die Differenz der Substrate ist quantitativ dadurch ausgeglichen, daß für 0,5 ccm 2 % Serum 0,5 ccm 2 ‰ Kaseinlösung gesetzt ist.

Versuch I.

Kaseinreihenversuch nach Groß:

Tr = Trypsin. Rind 1 ‰ in 1 ‰ Sodalösung. (Zur Abmessung der Hundertelkubikzentimeter Verdünnung auf 1 : 10000). Serum 2 % in 1 ‰ Sodalösung. Kas = Kasein Rhenan. 2 ‰ in 1 ‰ Sodalösung. So = 1 ‰ Sodalösung. Zur Fällung 1 % Essigsäure. In Reihe II und III für 0,5 ccm Kas. 0,5 ccm Serumverdünnung. Digestion bei 37° im Thermostaten. Komplette Verdauung = Klarheit = +, komplette Hemmung = starke Trübung = —. Partielle Verdauung = schwächere Trübung = ± bzw. ∓.

Reihe I.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Tr	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1	0,12	0,14	0,16	0,18	0,2	0,22	0,24
So	0,8	0,6	0,4	0,2	0,9	0,7	0,5	0,3	0,1	0,8	0,6	0,4
Kas	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
nach 1 Std.	±	∓	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
» 2 »	∓	+	+	+	+	+	+					
» 4 »	+	+	+	+	+							

Reihe II (Serum genuin).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
nach 1 Std.	—	—	—	—	—	—	—	∓	∓	+	+	+
» 4 »	—	—	—	—	—	∓	±	±	+	+	+	+

Vergleichen wir beide Reihen, so lehrt I, ohne Serumzusatz, daß nach 4 Stunden 0,02 Trypsin vollständig verdaut. In derselben Zeit hat in Reihe II mit Serumzusatz Röhrchen VI mit 0,12 Trypsin schon angedaut, hat also noch freies Ferment. Quantitative Neutralisation angenommen, hat also in Reihe II, Röhrchen VIII mit 0,16 Trypsin mindestens 0,04 freies Ferment. Trotzdem keine komplette Verdauung nach 4 Stunden, was nach Reihe I, Röhrchen II der Fall sein müßte. Wenn weiter nach Reihe II, Röhrchen VI noch freies Ferment hat, so müßte Röhrchen IX mindestens 0,06 freies Trypsin besitzen und schon nach 1 Stunde verdaut haben. Auch das trifft nicht zu. Man könnte also bei der üblichen Methode des Kaseinversuches direkt nachweisen, daß das Gesetz der Multipla nicht gilt.

Indessen zeigten weitere Untersuchungen, daß es nicht genügt, die quantitativen Verhältnisse des Substrates zu berücksichtigen. Auch qualitative Differenzen sind vorhanden, bedingt durch die verschiedene Resistenz des Kaseins und der Serumeiweißkörper gegenüber der Verdauung. Die eben angeführten beiden Reihen entstammen einem Versuch, der dies demonstrieren soll. Sie wurden der Raumersparnis wegen vorweggenommen, um an ihnen zugleich die Abweichungen vom Gesetz der Multipla zu zeigen. Es sei folgende Reihe III, die einen vollkommenen Parallelversuch darstellt, hinzugefügt. Hier ist das Serum in 2% Verdünnung mit 1‰ Sodalösung gekocht (Inaktivieren des Serums bei 70° 1 Stunde lang liefert ungefähr dasselbe Resultat), der Antikörper also zerstört.

Reihe III. (Serum inaktiviert bzw. gekocht.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
nach 1 Stunde	±	±	∓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
» 2 Stunden	±	∓	+									
» 4 »	∓	+	+									

Ein Vergleich zwischen Reihe I und II lehrt die starke Hemmungskraft des genuinen Serums. Aber auch gekochtes hemmt noch etwas, trotzdem das Antitrypsin doch vernichtet ist. Die Hemmung ist zwar schwach, erweist sich aber in einer größeren Reihe von Versuchen konstant.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangt Hedin[1]) bei Versuchen mit Serumalbumin, welches durch Behandlung mit 0,2% Essigsäure 20 Stunden bei 37°C seines »Antikörpers« beraubt worden ist. Er findet die Hemmungskraft solchen Albumins gegenüber ungeschädigtem sehr stark herabgesetzt, aber doch zweifellos nachweisbar. Es ist, verglichen mit Kasein, schwer verdaulich. Denaturiertes Albumin ist ferner nicht mehr imstande, Trypsin irreversibel zu binden, wie er durch folgende Experimente beweist: Bringt man zu Trypsin zuerst Kasein, dann Antikörper (d. h. ungeschädigtes Albumin), so wird nachher mehr Kasein verdaut, als wenn die Reihenfolge der Mischung Trypsin-Antikörper-Kasein ist. Je länger die Bindungszeit zwischen Trypsin-Antikörper vor Kaseinzusatz, je höher die Bindungstemperatur, um so mehr Trypsin wird gebunden. Für Gemische mit denaturiertem Albumin ist die Reihenfolge der Mischung indifferent. Hedin zieht folgende Schlüsse (S. 420).

1. »Das native Serumalbumin neutralisiert Trypsin unter Verfestigung desselben, und die Wirkung tritt auch bei Anwendung von sehr kleinen Mengen von Serumalbumin hervor. Da die Wirkung auch in anderen Beziehungen mit der der Antitoxine Ähnlichkeiten darbietet, dürfte wohl die wirksame Substanz als ein wahrer Antikörper bezeichnet werden können.

2. Nach der Behandlung mit schwacher Essigsäure wirkt das Serumalbumin nur, wenn es in größeren Mengen angewandt wird, hemmend auf die tryptische Verdauung des Kaseins. Dabei findet keine Verfestigung des Trypsins statt. Diese Wirkung dürfte zweckmäßig als Enzymablenkung bezeichnet werden können.

Für das Zustandekommen einer solchen Trypsinablenkung sind folgende Bedingungen erforderlich: die ablenkende Substanz muß das Trypsin aufzunehmen imstande sein, und zwar ohne Verfestigung desselben. Außerdem muß die ablenkende Substanz im Vergleich mit dem gebrauchten Substrat schwer verdaulich sein.«

Zunächst dürfte sich folgendes für die Groß-Fuldsche Methode ergeben: der Serumzusatz ist so groß, daß nicht nur eine »Antikörper«hemmung zutage tritt, sondern auch eine Hemmung durch Schwerverdaulichkeit bzw. einfache Fermentablenkung. Exakte quantitative Untersuchungen über die »Antikörper«wirkung des Serums sind deshalb mit der Groß-Fuldschen Methode nicht möglich.

Trotz ihrer Fehlergrenzen ist die Kaseinmethode aber für folgende Feststellungen geeignet, die mir einen einigermaßen wichtigen Kommentar für die Untersuchungen von Hedin zu liefern scheinen:

1) Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 52, S. 414.

In den Reihenversuchen, in denen Trypsin auf Kasein allein einwirkt, folgen auf Röhrchen, welche eine mehr oder weniger starke Trübung zeigen, solche, die auf Essigsäurezusatz ganz klar bleiben. In den Versuchen mit Serumzusatz tritt durchweg eine vollständige Klarheit nicht ein. Es bleiben, ob man nun das Serum erhitzt oder genuin verwendet, während der üblichen Versuchszeit in allen anscheinend ganz verdauten Röhrchen mehr oder weniger ausgesprochene, kleine Resttrübungen bestehen. Diese verraten sich erst bei genauerem Zusehen und bilden sich nicht, wie die stärkeren Kaseintrübungen, sofort. Sie bleiben bei genuinem Serum in der Intensität durchweg in allen Röhrchen einer Reihe, unabhängig von der Digestion, konstant und sind stärker, als bei Verwendung von inaktiviertem oder erhitztem Serum. Hier können sie sogar in den letzten Röhrchen mit stärkstem Trypsinzusatz sehr schwach werden bzw. gelegentlich ganz fehlen. Was bedeuten diese kleinen Resttrübungen, also Eiweißreste, der gewöhnlich als ganz verdaut bezeichneten Trypsin-Serum-Kaseingemische? Eine Aufklärung erhält man, wenn man nach der Essigsäurefällung noch ein zweites Eiweißfällungsmittel verwendet. Wir benutzten Zusatz von einigen Tropfen 20% Sulfosalizylsäure. Dann treten in den g ä n z l i c h klaren Röhrchen der Trypsin-Kaseinversuche keine neuen Trübungen auf. Die Essigsäure zeigt hier also die stattgehabte Kaseinverdauung mit aller Schärfe an. In den Reihen der Trypsin-Serum-Kaseingemische mit genuinem Serum verstärken sich die Resttrübungen, was selbstverständlich durch gesteigerten Essigsäurezusatz nicht zu erzielen ist, bis zu einer erheblichen Trübung, die, unabhängig von dem Trypsingehalt und dem zeitlichen Verlauf der Digestion, augenscheinlich in allen Röhrchen gleich bleibt. In den Reihen mit inaktiviertem und erhitztem Serum treten die neuen Trübungen auch auf, nehmen aber, wie schon bei Essigsäurezusatz erkenntlich, nach den höheren Trypsinwerten zu deutlich ab. Hier liegt also ein Eiweißkörper vor, der nicht Kasein sein kann. Sonst müßte er bei seiner erheblichen Menge mit Essigsäure ausgefallen sein. Auch das Trypsin kann die Trübungen nicht liefern. Es gibt zwar, wenn man es zur Kontrolle mit Sodalsösung auf die Konzentration bringt, welche das letzte Röhrchen der Reihen mit stärkstem Trypsingehalt zeigt, mit Sulfosalizylsäure eine leichte Trübung. Diese fehlt aber einerseits in den gänzlich verdauten Trypsin-Kaseingemischen, ist andererseits bedeutend schwächer, als die Trübung der Röhrchen mit Zusatz von genuinem Serum. Endlich nimmt in den Röhrchen mit inaktiviertem Serum die Intensität der Trübungen nach den höheren

Fermentwerten zu ganz unzweifelhaft ab. Handelte es sich um eine Fällung des Eiweißes, welches dem Trypsin anhaftet, so müßten die Trübungen sich gerade umgekehrt verhalten. Es liegt also unverdautes Serumeiweiß vor. Diese Vermutung wird noch weiter gestützt, wenn wir eine Serumverdünnung mit Sodalösung herstellen, wie sie im Reihenversuch gegeben ist. Eine solche liefert mit Essigsäure eine leichte Opaleszenz, mit Sulfosalizylsäure eine Trübung, die an Intensität genau der entspricht, die in den Reihen mit genuinem Serum entsteht. Es wird also das leicht verdauliche Kasein neben dem schwerer verdaulichen Serumeiweiß wegverdaut. Dabei erweist sich das genuine Eiweiß anscheinend ganz unverdaulich, das inaktivierte wird dagegen sehr deutlich angedaut.

Es gehen also durch Erhitzen des Serums zwei Eigenschaften verloren: der angenommene Hemmungskörper und die Schwerverdaulichkeit. Allerdings besitzt erhitztes Serum, wenn auch in vermindertem Maßstabe, etwa mit Kasein verglichen, noch eine erhebliche Resistenz gegenüber der Digestion, indessen hemmt es auch noch etwas. Man kann also Schwerverdaulichkeit oder Genuinität im chemischen Sinne und Antikörperwirkung des Serums nicht voneinander trennen. Die Annahme eines besonderen Antikörpers ist sogar direkt als willkürlich zu bezeichnen. Viel näher liegt, allein in der besonderen chemischen Beschaffenheit des genuinen Serumeiweißes die Ursache der Fermenthemmung zu suchen. Jedenfalls kommt man allein mit der Annahme einer »Antikörperwirkung« nicht aus.

Hedin läßt es allerdings unentschieden, ob die Hemmung des Serums durch einen echten Antikörper bedingt ist. Nach dem oben gegebenen Zitat neigt er aber offenbar dieser Ansicht zu. Gerade die Erhaltung der Resistenz des vorbehandelten Albumins gegen die Fermentwirkung bei aufgehobener Bindungsfähigkeit scheint hierbei mit bestimmend gewirkt zu haben. Hier ist anscheinend eine besondere, chemische Beschaffenheit erhalten, der »Antikörper« aber ganz vernichtet.

Seine Untersuchungen haben aber eine Lücke: Er vergleicht zwar die Verdaulichkeit von Kasein und denaturiertem Albumin und findet Werte von 17,1 : 0,5, also eine erhebliche Differenz. Eine analoge Prüfung zwischen nativem Albumin und mit Essigsäure denaturiertem scheint aber hierbei nicht vorgenommen zu sein, wird wenigstens in den zitierten Untersuchungen nicht aufgeführt. Die Frage, ob bei der Essigsäurebehandlung chemische Änderungen — abgesehen von der Antikörperzerstörung — stattgefunden haben, bleibt also unbeantwortet.

Hedin und Kämmerer finden, wie bereits ausgeführt, bei der Serum-Trypsinbindung Abweichungen vom Gesetze der Multipla, welche sie zu der Auffassung führen, daß dabei Adsorptionsvorgänge vorliegen. Sie weisen darauf hin, daß auch sonst bei der Anti-

körperbindung ähnliche Befunde erhoben sind, sehen also in ihren Feststellungen keinen Beweis gegen die Antikörpernatur des Serumantitrypsins. Wenn nun auch zuzugeben ist, daß Adsorptionsphänomene bei der Antikörperbindung eine mehr oder weniger große Rolle spielen und die Untersuchung des Gesetzes der Multipla stören können, so muß es doch in hohem Grade auffallen, wenn Hedin sagt, daß es sich als unmöglich erwiesen hat, alles Trypsin durch einen Überschuß von Antikörper zu neutralisieren. Die Antikörperwirkung besteht nach der gültigen Ehrlichschen Definition in einer Neutralisation des Antigens durch eine Bindung von Antigen und Antikörper, bei welcher, wie bei chemischen Umsetzungen, ein neues, und zwar indifferentes Produkt entsteht. Man kann also wohl kaum von einer Antikörperwirkung sprechen, ohne gezeigt zu haben, daß Serum irgendeine Trypsinmenge auch wirklich absättigt.

Bei der Verwendung der üblichen Verfahren zur Bestimmung der antitryptischen Serumhemmung, dem Gelatinenröhrchenverfahren nach Fermi, der Plattenmethode nach Müller-Jochmann und der Kaseinmethode, spricht man nun allerdings von einer kompletten Fermenthemmung, nämlich dann, wenn die Digestion der Substrate augenscheinlich unterblieben ist. Es fragt sich aber, genügt hierzu eine Feststellung durch den Augenschein? Ich ging dieser Frage an der Hand der Groß-Fuldschen Methode durch folgenden Versuch nach:

Versuch II.

Kas = Kasein 2 ‰ in 1 ‰ Sodalösung. So = 1 ‰ Sodalösung. E = 1 % Essigsäure.

	I	II	III	IV	V	VI
Kas	2,0	1,8	1,6	1,4	1,2	1,0
So	1,5	1,7	1,9	2,1	2,3	2,5
E	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	—	—	—	±	±	∓

Im Röhrchen I ist Kasein in einer Konzentration vorhanden, wie sie gewöhnlich im Groß-Fuldschen Verfahren gegeben ist, in den weiteren Röhrchen fällt die Kaseinkonzentration ab. Zusatz von gleicher Menge Essigsäure ruft in den ersten drei Röhrchen eine gleich starke Trübung hervor. Eine leichte Aufhellung ist erst im Röhrchen IV zu sehen, welches wieder von V nicht zu unterscheiden ist. Jedenfalls kann also $^1/_5$ des Kaseins verdaut sein, ehe die Verdauung durch den Augenschein kontrolliert werden kann. Es ist deshalb nicht bestimmt zu sagen, ob die sogenannten Hemmungen des Kaseinversuches tatsächlich vollständige Neutralisation des Fer-

mentes bedeuten. Dies bleibt mit exakteren Methoden und günstigeren Versuchsbedingungen zu prüfen:

Versuch III

Vorversuch.

Tr = Trypsin Schwein 1 $^0/_{00}$ in 1 $^0/_{00}$ Sodalösung. Kas = Kasein 5 $^0/_{00}$ in 1 $^0/_{00}$ Sodalösung. Se = Serum Schwein 5 $^0/_0$ in 1 $^0/_{00}$ Sodalösung. So = 1 $^0/_{00}$ Sodalösung.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	Kontrolle
Tr.	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	1,0	Tr. 0,02
So.	0,8	0,6	0,4	0,2	0,9	0,8	0,7	0,6	0,4	0,2	—	So. 0,8
Se.	1,0	1.0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	So. 1,0
Kas	2,0	2,0	2.0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	Kas 2,0
nach 6 Std.	—	—	—	—	—	∓	±	+	+	+	+	nach + 3 Std.

Aus Versuch und Kontrolle folgt, daß bei Annahme quantitativer Bindung schon im Röhrchen V alles Ferment neutralisiert sein müßte. In der Tat ist die Trübung auch scheinbar unvermindert. Es wurden nun Serum-Trypsingemische hergestellt (und zwar mit dem Material des Reihenversuches, nur in anderen Konzentrationen), in welchen Ferment und Serum auf dieselben Mengenverhältnisse gebracht wurden, wie in Röhrchen II und IV. Wäre in diesen Mischungen das Ferment abgesättigt, so dürfte in ihnen keine Digestion eintreten und der inkoagulable Reststickstoff bei der gewählten Versuchsanordnung nicht zunehmen.

Hauptversuch.

Kaseinlösung 2 $^0/_0$ in 1 $^0/_{00}$ Sodalösung. Trypsinlösung (Schwein) 2 $^0/_0$ in 1 $^0/_{00}$ Sodalösung. Schweineserum unverdünnt. Desinfizienz Toluol. Reststickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Werte in $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 für je 10 ccm der Gemische. Erster Wert vor Beginn des Versuches.

		7. VI.	10. VI.	14. VI.
I.	100 Serum	6,3	6,2	6,6
II.	100 Kasein	1,6	4,35	7,7
III.	50 Serum + 50 Kasein	3,9	5,15	6,0
IV.	4 Trypsin + 100 Serum	6,5	9,4	9,8
V.	4 Trypsin + 100 Kasein	3,0	19,2	—
VI.	2 Trypsin + 50 Serum + 50 Kasein	4,0	13,6	14,0
VII.	4 Trypsin + 50 Serum + 50 Kasein	6,9	15,15	15,25

Die Trypsin-Serum-Kaseingemische wurden vor Zusatz des Kaseins 4 Stunden bei 38° C gehalten, um sicher eine optimale Bindung zu erzielen. Die Flüssigkeiten wurden mit Toluol geschüttelt, in sterile Flaschen mit eingeschliffenem Glasstopfen gefüllt, und zur

Verhütung jeder Verdunstung der Rand zwischen Stöpsel und Flasche mit Paraffin zugegossen. Impfung auf Agar oder Bouillon zeigte, daß die Lösungen steril blieben. Zu jeder einzelnen Bestimmung wurden zwei Parallelversuche gemacht, deren Differenz $0{,}3 \frac{n}{10} H_2SO_4$ nicht überschreiten durfte, und von denen der Durchschnitt genommen wurde.

Die Enteiweißung der Gemische wurde nach zwei Methoden vorgenommen. Gewöhnlich wurden 10 ccm in 100 ccm kochende, mit Essigsäure leicht angesäuerte 5%ige Kochsalzlösung eingetragen, filtriert, mit heißer Kochsalzlösung nachgewaschen und im Filtrat der Stickstoff bestimmt[1]). In zwei Versuchen wurde außerdem eine von Weiß[2]) angegebene und von Hedin für analoge Untersuchungen verwendete Gerbsäurefällung zur Kontrolle in Parallelversuchen hinzugenommen. Beide Methoden lieferten nicht gleiche, aber gleichsinnig wechselnde Zahlenwerte.

Reihe I zeigt, daß in genuinem Serum Autolyse nicht eintritt. Die kleine Steigerung der dritten Reihe fehlte bei anderen Versuchen.

Dagegen geht Kasein (Rhenan.) regelmäßig eine Autolyse ein. Zugleich trübt sich die nach der Herstellung klare Lösung und zeigt einen Niederschlag. Nach Kochen bleibt diese offenbar fermentative Autolyse und der Niederschlag, wovon ich mich durch eine Reihe besonderer Untersuchungen überzeugte, gänzlich aus. Ich erwähne dies, weil von einer Reihe von Untersuchern eine »salinische« Verdauung[3]) von Eiweißkörpern gefunden worden ist.

Versuch IV, VI, entsprechend Röhrchen II des Vorversuchs, und VII, entsprechend Röhrchen IV, zeigen zweifellos, daß scheinbar ganz abgesättigte Serum-Fermentmischungen noch freies Ferment besitzen müssen. Die Reststickstoffsteigerung von IV ist zwar gering, scheint mir aber doch außerhalb der Fehlergrenzen zu liegen und beweisend zu sein, zumal VI als Kontrolle im gleichen Sinne spricht. Eine Überrechnung von V, VI und VII macht es wahrscheinlich, daß auch hier im wesentlichen das leicht verdauliche Kasein neben dem sehr resistenten Serumeiweiß verdaut ist.

Hedins Feststellung, daß es unmöglich ist, Trypsin auch durch einen Überschuß von Serum abzusättigen, bestätigt sich also auch für das Groß-Fuldsche Verfahren. Es ist nicht, wie man gewöhn-

1) Vgl. Mohr u. Beuttenmüller, Die Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Wiesbaden 1911, S. 148.

2) Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 131, 1900/01.

3) Arthus, Compt. rend. d. l. Soc. d. Biol. Bd. 60, 1906 (dort auch Literatur).

lich meint, eine Sistierung der Digestion gegeben, sondern lediglich eine Verlangsamung. Auch bei der Gelatineröhrchenmethode nach Fermi und der Müller-Jochmannschen Plattenmethode erkennt man die Bindung des Fermentes durch den Hemmungskörper am Ausbleiben augenscheinlicher Veränderungen des Substrates. Es bedarf wohl keiner weiteren Begründung, daß für diese Methoden dasselbe gelten dürfte, wie für die Groß-Fuldsche, zumal diese, wenn auch nicht die bequemste, so doch entschieden die empfindlichste ist. Gerade auf den Ergebnissen dieser Verfahren hat sich die Lehre von der Antikörpernatur der Serumhemmung aufgebaut. Dadurch, daß ihre Unzulänglichkeit für quantitative Untersuchungen an dem Paradigma der Groß-Fuldschen Kaseinmethode dargetan ist, dürfte an sich die Berechtigung fortfallen, an dieser Lehre festzuhalten. Versuche, wie der letzte, weisen überdies positiv nach, daß eine Fermentbindung, die bei einer Antifermentwirkung nachzuweisen sein müßte, wohl sicher überhaupt fehlt.

Zusammenfassung:

I. Das Serum hebt die Wirkung des Trypsins nicht auf, wie ein Antikörper die des Antigens, sondern verlangsamt sie lediglich.

II. Das Groß-Fuldsche Verfahren erlaubt keine genauen quantitativen Fermentbestimmungen. Die Beurteilung der Fermentwirkung ist trotzdem sehr wohl möglich, wenn man sich damit begnügt, die Grenze der Digestion durch einen nächst höheren und einen nächst niederen Fermentwert zu fixieren, und wenn man sich daran erinnert, daß »komplete Hemmung«, »komplete Verdauung« nur in mehr oder weniger weiten Grenzen Annäherungswerte darstellen.

II. Ist eine Spezifität der antitryptischen Serumwirkung festzustellen?

Eine Artspezifität der Trypsinhemmung durch normales Serum wurde nur von Glaeßner[1]) behauptet. Er stellte fest, daß das Ferment einer Tierart am stärksten durch arteignes Serum gehemmt wird. Eine größere Zahl späterer Untersucher, von denen Landsteiner[2]), von Eisler[3]) und K. Meyer[4]) genannt seien, konnte diese Gesetzmäßigkeit nicht bestätigen. Sie fanden, daß zwar das Serum auf arteignes Trypsin gelegentlich einen stärker hemmenden

1) Glaeßner, Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. IV, S. 89.
2) Landsteiner, Zentralblatt f. Bakt. Bd. 38, 1905. Or. S. 344.
3) von Eisler, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1905, Bd. 114, Abt. III, 119.
4) K. Meyer, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23, S. 89.

Einfluß ausübt, als artfremdes, daß aber in anderen Fällen die Verhältnisse gerade umgekehrt sein können. Sie schlossen daraus, daß eine Artspezifität des normalen Serums nicht besteht.

Auch ich habe eine große Zahl von Versuchen in dieser Richtung angestellt und kann die Resultate von Landsteiner, von Eisler und Meyer nur bestätigen. So wurde z. B. Rindertrypsin durch Serum von Schwein, Hund, Fisch und Mensch etwa ebenso stark gehemmt, wie vom arteignen, stärker durch ein Hühnerserum, während Serum von Kaninchen, Taube, Meerschweinchen und Frosch schwächer wirkte. Übrigens wechseln innerhalb der einzelnen Tierart die Seren individuell nicht unerheblich in ihrer Hemmungskraft, so daß also die gegebenen Daten nicht etwa eine feststehende Regel bezeichnen sollen.

Meyer zieht aus dem Nachweis fehlender Artspezifität folgende Schlüsse: »das Trypsin besitzt also auch für den eignen Körper nicht die Eigenschaft arteigner Substanzen, und es kann daher nicht überraschen, wenn der Organismus Antikörper gegen diese ihm zwar selbst entstammende, aber doch im gewissen Sinne nicht ‚arteigne' Substanz bildet. Es scheint sich hierbei um eine allgemeine Gesetzmäßigkeit zu handeln in dem Sinne, daß gegen Körperbestandteile, deren Antikörper keine Artspezifität zeigen, eine Antikörperbildung von seiten des eignen Organismus möglich ist.« Meyer weist dann auf die Feststellungen von Uhlenhuth und Adler hin, die nicht artspezifische Antikörperbildung gegen arteignes Linseneiweiß bzw. arteigne Spermatozoen erzeugten, und folgert schließlich, daß die Antiptrypsinbildung, die wahrscheinlich als Immunitätsreaktion gegen die tryptischen Fermente zu betrachten sei, einen analogen Vorgang darstellt.

Man würde einen solchen Parallelismus annehmen können, wenn sich bei Trypsinimmunität eine Organspezifität fände. Die antitryptische Serumwirkung ist aber nicht organspezifisch. Schon Jochmann und Kantorowicz[1]) wiesen nach, daß Antileukocytenferment und Antitrypsin identisch sind und deshalb ihre Antigene als solche, wenn nicht identische, so doch sehr nahe verwandte Substanzen sein müßten. Damit ist also das Prinzip der Organspezifität durchbrochen. Weiter geschieht dasselbe, wenn man neben dem Pankreastrypsin und dem Leukocytenferment, der allgemeinen Annahme folgend, auch die Fermente von normalen Geweben und von Tumoren als Antitrypsinbildner ansieht. Wollte man jetzt noch an einer Spezifität des Serumantitrypsins festhalten, so müßte man, von gleichem Antikörper auf biologisch gleichartiges Antigen rückschließend, sagen, daß die tryptischen Fermente, gleichviel welcher Tierarten und welcher Organherkunft, als Antigene gleich wären. Die Schwierigkeit dieser Annahme liegt auf der Hand. Sie wird noch durch die Feststellungen

1) Jochmann u. Kantorowicz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, 1908, S. 157.

von Wohlgemuth[1]) erhöht, der zeigte, daß auch tryptisches Pflanzenferment durch Blutserum gehemmt wird. Proteolytische Fermente von Tieren wie Pflanzen als Antigene zu identifizieren, würde aber wohl ein Unternehmen sein, das erst durch Beweise zu stützen wäre. Die Beweise, die bisher noch fehlen, hätten offenbar darin zu bestehen, daß Antikörperbildung gegen körpereigne Fermente wie gegen körperfremde demonstriert und die Identität der gewonnenen Antikörper festgestellt würde. Indessen scheint mir durch die bisherigen Untersuchungen die Annahme, daß die Hemmung der tryptischen Fermente durch das normale Serum ein irgendwie spezifischer Vorgang ist, noch nicht definitiv widerlegt. Es wäre die Annahme möglich, daß nicht ein »Antitrypsin«, sondern eine große Zahl von Antifermenten vorhanden wäre. Schon die Tatsache, daß es gelungen ist, auf immunisatorischem Wege spezifische Antifermente zu erzielen, könnte hierfür in Anspruch genommen werden. Spezifische Antikörperbildung setzt offenbar im Sinne der Ehrlichschen Theorie präformierte, spezifische, haptophore Gruppen voraus. Es wäre also wohl erklärlich, daß alle proteolytischen Fermente schon durch normales Serum im bestimmten Ausmaß gehemmt werden. Man müßte dann allerdings annehmen, daß die Immunisierung des Organismus gegen seine eignen Enzyme sehr geringfügig wäre. Sonst wäre wohl kaum zu verstehen, daß artfremde Fermente gelegentlich stärker gehemmt werden, als arteigne. Es ist also zu untersuchen, ob das Serumantitrypsin eine Summe von verschiedenen Antikörpern darstellt oder ob es als eine einheitliche Substanz wirkt.

Man könnte hierzu den Weg einschlagen, den bereits Jochmann und Kantorowicz[2]) zum Beweis der Identität von Antitrypsin und Antileukocytenferment beschritten haben. Sie sättigten in vitro ein Serum gegen das eine Ferment ab und konnten dann mit der Serumplattenmethode feststellen, daß auch die Hemmungskraft für das andere verbraucht war. Dasselbe ist natürlich auch mit dem Groß-Fuldschen Verfahren möglich, und ich habe zunächst derartige Versuche unternommen. Noch bequemer ist ein anderer Weg, den Tierversuche wiesen, die aus anderen Gesichtspunkten unternommen wurden. Die Resultate sind bei beiden Versuchen dieselben:

Injiziert man einem Tier (Kaninchen) Trypsin intravenös, so kann man das Blut derart mit dem Ferment absättigen, daß seine Hemmungskraft für einige Zeit ganz verloren geht. Das Serum kann

1) Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chemie 39, 1912.
2) Jochmann und Kantorowicz, a. a. O., S. 157.

sogar verdauende Eigenschaften annehmen, etwa wie Müller und Jochmann es beim Serum von Leukämischen oder Eiterserum fanden. Man kann durch vergleichende Injektionen leicht eine Dosierung ausfindig machen, bei der das Serum eben noch schwach hemmend wirkt. Dann kann man durch Vergleich mit dem vor der Injektion gewonnenen Blut feststellen, daß Absättigung mit einem Trypsin auch die Hemmungskraft gegen eine größere Zahl anderer tryptischer Enzyme aufhebt. Folgendes Versuchsbeispiel mag das Gesagte erläutern:

Einem Kaninchen von 2450 g werden 10 ccm 10% Rindertrypsinlösung (in physiologischer Kochsalzlösung) in etwa 15 Minuten in eine Ohrvene infundiert. Unmittelbar vor und nach der Infusion Blutentnahme.

Versuch IV.

T = Trypsin. Rind bzw. Hund 1‰ in 1‰ Soda, in Reihe III Takadiastase 1% in 1‰ Soda. Se = Serum. Kaninchen 2% in 1‰ Soda, Kas = Kasein 5‰ in 1‰ Soda. So = 1‰ Sodalösung. In allen Versuchen gleichbleibende Versuchszeit. Reihe a: Zusatz von Serum vor der Injektion, Reihe b: von Serum nach der Injektion. + Verdauung, — keine merkliche Verdauung, ± partielle Verdauung.

Reihe I. Rindertrypsin.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	Kontrolle I		II	
T	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1	0,12	0,14	T	0,02		
So	0,8	0,6	0,4	0,2	0,9	0,7	0,5	So	0,8		
Se	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	So	0,5	Se	1,0
Kas	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	Kas	2,0	Kas	1,0
a:	—	—	—	—	+	+	+		+		—
b:	±	+	+	+	+	+	+				—

Reihe II. Hundetrypsin, sonst wie I.

	I	II	III	IV	V	Kontrolle I
a:	—	—	+	+	+	+
b:	+	+	+	+	+	

Reihe III. Takadiastase.

K = Kontrollreihe (Takadiastase ohne Serumzusatz. Für 0,5 Se Zusatz von 0,5 So) a und b wie bei Reihe I und II.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
K:	—	±	±	+	+	+	+
a:	—	—	—	—	—	—	±
b:	—	—	—	+	+	+	+

Reihe I zeigt in der Kontrolle I, daß Trypsin ohne Serumzusatz in einer Konzentration, welche dem Röhrchen I entspricht, vollständig

verdaut. Serum allein nach Injektion vermag in doppelter Menge, wie in den Versuchsreihen b die Hälfte der verwendeten Kaseinmenge nicht ersichtlich anzugreifen, wie Kontrolle II nachweist. Überdies lehrt Ib, daß das Serum auch nach der Injektion noch etwas hemmt. Eine Störung des Versuchsresultates infolge Digestion durch das nach der Injektion gewonnene Serum ist also auszuschließen.

Reihe II und noch besser Reihe III (die zugleich die starke Hemmung des tryptischen Fermentes der Takadiastase durch Serum zeigt und also Wohlgemuths Resultate bestätigt) beweisen nun zweifellos, daß die Absättigung der Serumhemmung durch Rindertrypsin zugleich auch für Hundetrypsin und Takadiastase, also ein Pflanzenferment, gilt. In Reihe III wird die ganze Kontrollreihe mit aufgeführt, um die Übereinstimmung mit b zu demonstrieren.

Es liegt demnach kein Grund vor, im normalen Serum besondere »Antitrypsine« für die verschiedenen Fermente anzunehmen. Das »Antitrypsin« ist einheitlich. Da die gebundenen Fermente auf das Serum nicht irgendwie spezifisch eingestellt sind, so ist also die Serumhemmung unspezifisch.

III. Ist die Bindung Trypsin-Serum reversibel?

Es ist bisher noch nicht geglückt, die Bindung Trypsin-Serum-»Antitrypsin« rückgängig zu machen.

Jochmann und Kantorowicz[1]) versuchten die relativ hohe Thermoresistenz des Leukocytenfermentes, das sie mit dem Trypsin, wenn nicht identifizieren, so doch als sehr nahe verwandt ansehen, dazu zu benutzen, in der Bindung den Serumantikörper, der schon bei 60° zerstört wird, isoliert zu schädigen. Sie konnten aber, trotzdem sie über die Zerstörungstemperatur des Antileukocytenfermentes noch hinausgingen, das Ferment nicht in Freiheit setzen.

Hedin[2]) vernichtete die Hemmungskraft des Serumalbumins, des Trägers der antitryptischen Wirkung, durch eine Behandlung mit verdünnter Essigsäure. Unter derselben Behandlung leidet Trypsin sehr wenig. Er versuchte deshalb, aus einem Trypsin-Albumingemisch, das bei 37° aufbewahrt worden war, bis der Antikörper seine maximale Wirkuug erreicht hatte, durch Essigsäurezugabe das Trypsin in aktiver Form wiederzugewinnen. Das gelang ihm in keinem Falle.

K. Meyer[3]) stellte zwar mit der Kaseinreihenmethode nach Fuld fest, daß ein Trypsin-Serumgemisch bei 56° stärker verdaut, als bei 37°. Man könnte also denken, daß hier der Antikörper tatsächlich allein geschwächt worden wäre. Die Differenz erklärt sich aber nach seiner Ansicht daraus, daß an sich Trypsin bei 56° stärker verdaut, als bei 37°.

1) Jochmann und Kantorowicz, a. a. O.
2) Hedin, a. a. O.
3) K. Meyer, a. a. O.

Der Unterschied in der Digestion bezieht sich nämlich nicht auf die unverdauten Gemische, sondern nur auf die bereits angedauten. Die Hemmung ist also an sich, so weit sie vollständig ist, gleich geblieben. Geändert hat sich nur die Digestion der Fermentreste unter dem Einfluß der verschiedenen Temperaturen. Es ist deshalb nach Meyer nicht angängig, auf eine lockere, dissoziable Bindung zwischen Trypsin und Antitrypsin zu schließen, es muß vielmehr eine feste angenommen werden, für die gerade das Konstantbleiben der Hemmung bei verschiedenen Temperaturen spricht, was sonst schwer verständlich sein dürfte.

Noch mehr als diese im wesentlichen negativen Resultate sind folgende Ergebnisse von Hedin im positiven Sinne für die Annahme einer, wenn nicht irreversiblen, so doch festeren Bindung zwischen Trypsin und Serumantitrypsin zu verwerten:

Stellt man eine Mischung in der Reihenfolge Kasein- Trypsin- Serumalbumin her, so ist die Verdauungswirkung größer, als wenn man Albumin zuerst zufügt. Je länger Trypsin und Albumin vor dem Kaseinzusatz in Berührung bleiben, je höher die Bindungstemperatur, um so geringer die nachfolgende Digestion. Wird dagegen das native Albumin durch Essigsäurebehandlung seines Antikörpers beraubt, so ist die Reihenfolge der Mischung und die Bindungszeit für den Verdauungseffekt gleichgültig. Das denaturierte Album hemmt zwar noch, aber unvergleichlich schwächer, als das native. Es hat also die Fähigkeit verloren, das Ferment in größeren Mengen an sich zu reißen und zu befestigen. Der Rest der Hemmungskraft beruht auf der Schwerverdaulichkeit, durch welche das Trypsin vom leicht verdaulichen Kasein abgelenkt wird.

Hedins Resultate beweisen zweifellos eine festere Bindung zwischen Trypsin und Serumantitrypsin. Die Bindung ist jedoch keine absolut irreversible. Wenigstens ist sie, wie folgendes Versuchsbeispiel zeigen möge, in ihrem Effekt durch Chloroform erheblich zu beeinflußen.

Vorversuch:

Se = Serum Rind 5 % in 1 ‰ Sodalösung. Tr = Trypsin Rind 1 ‰ in 1 ‰ Sodalösung. Kas = Kasein 5 ‰ in 1 ‰ Sodalösung. So = 1 ‰ Sodalösung.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Tr	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1	0,2	0,3	0,35	0,4	0,5
So	0,8	0,6	0,4	0,2	0,9	0,8	0,7	0,65	0,6	0,5
Se	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Kas	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
3 St.	—	—	—	—	—	—	—	±	+	+
7 St.	—	—	—	—	—	—	±	+	+	+

Hauptversuch:

Serum Rind konzentriert. Trypsin 2 % in 1 ‰ Sodalösung. Kasein 2 % in 1 ‰ Sodalösung.

Bindung der Serum-Trypsingemische 3 Stunden bei 38° vor Zugabe

der Antiseptica und Kaseinzusatz. Die Werte der Kolumne I bezeichnen den Reststickstoff der Gemische in $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 vor Beginn des Versuches, in Kolumne II nach Ende des Versuchs. Gemisch II entspricht Röhrchen II, Gemisch III Röhrchen V des Vorversuchs.

I. 50 Serum 50 Kasein + Chloroform (Toluol gibt dieselben Werte).
II. a) 50 Serum 50 Kasein 4 Trypsin + Toluol.
b) 50 Serum 50 Kasein 4 Trypsin + Chloroform.
III. a) 50 Serum 50 Kasein 10 Trypsin + Toluol.
b) 50 Serum 50 Kasein 10 Trypsin + Chloroform.

Reststickstoff auf 10 ccm der Gemische in $\frac{n}{10}$ H_2SO_4.

		26. VII.	31. VII.
I.		3,6	6,2
II.	a)	4,75	14,1
	b)	4,75	22,0
III.	a)	5,2	14,1
	b)	5,2	26,6

Der Vergleich der Reihen a und b zeigt die Wirkung des Chloroformzusatzes. Die an sich auffallende und, wie andere Versuche lehren, zufällige Übereinstimmung der zweiten Werte von IIa und IIIa erklärt sich wohl am besten dadurch, daß hier das Kasein verdaut ist und für die Differenz gegen b Verdauung des Serums in Betracht kommt. Der folgende Versuch dürfte das noch wahrscheinlicher machen. Die Reststickstoffsteigerung in I ist Kaseinautolyse.

Versuch V.

I. Serum + Chloroform.
II. 100 Serum 20 Trypsin + Toluol
100 Serum 20 Trypsin + Chloroform } Nach Groß-Fuldscher Kontrollreihe anscheinend vollständig gebunden.

Bindung der Serum-Trypsingemische 4 Stunden bei 38° vor Zusatz der Antiseptika.

Reststickstoffgehalt in 10 ccm der Gemische in $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 nach Kjeldahl.

		9. VII.	12. VII.	16. VII.
I.		4,1	3,5	3,9
II.	a)	9,0	10,35	10,9
	b)	9,0	11,6	20,9

Man sieht aus IIa, daß bei Toluolzusatz die Verdauung des genuinen Serums eine sehr geringfügige ist. Aus diesem Grunde haben wir auch bei solchen Versuchen, um einen ergiebigen Ausschlag zu erhalten, das leicht verdauliche Kasein zugefügt. IIb zeigt deutlich die Chloroformwirkung. Hier wird auch das genuine Serum ausgiebiger angegriffen.

Aus diesen Ergebnissen wären zunächst zwei Schlüsse möglich. Entweder könnte die Differenz der Digestion bei Zusatz von Chloroform und Toluol auf einer schädigenden Wirkung des Toluols auf das Ferment beruhen, oder die Hemmungskraft des Serums wird durch Chloroform zerstört. Die erste Möglichkeit wird durch folgenden Versuch widerlegt, der lehrt, daß Toluol und Chloroform das Trypsin kaum different beeinflussen. Die ersten Werte geben den Reststickstoff in je 10 ccm der Gemische vor dem Versuch, die zweiten nach einer 12stündigen Digestion bei 38° in ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4.

Versuch VI.	1	2
90 ccm Kasein 1% + 10 ccm Trypsin 1‰ + 5 ccm Toluol	0,8	10
90 ccm Kasein 1% + 10 ccm Trypsin 1‰ + 5 ccm Chloroform	1,0	9,4

Eine schädigende Wirkung des Toluols auf Trypsin ist also auszuschließen. Es bleibt deshalb übrig, eine Beeinträchtigung der Bindung Serum-Trypsin durch das Chloroform anzunehmen, die auf doppelte Weise erfolgen könnte. Entweder wird diese Bindung gesprengt und ist also eine reversible. Oder es findet eine Aufhebung der Schwerverdaulichkeit des Serums statt, und der bei der Bindung Trypsin-Serum, wie bereits früher gesagt wurde, stets freibleibende Fermentrest kann nun besser angreifen. Dann muß man aber neben einem »Antikörper« für die Serumhemmung noch einen zweiten Faktor gelten lassen, die Schwerverdaulichkeit. Eine solche Hilfsannahme wäre nun wohl erlaubt, wenn andere triftige Gründe für die Antikörpernatur der Serumhemmung angeführt werden könnten. So lange sie fehlen, ist die Hilfsannahme aber wertlos.

Es ist jedenfalls nicht zu behaupten, daß die Bindung Serum-Trypsin irreversibel ist.

Das Resultat der vorstehenden Untersuchungen kann also kurz dahin zusammengefaßt werden, daß die Bindung des Trypsins durch das Serum die Charaktere der echten Antigen-Antikörperbindung im Sinne Ehrlichs vermissen läßt. Die Bindung bedingt keine Aufhebung, sondern nur eine Verlangsamung der Fermentwirkung. Sie geht nicht quantitativ vor sich und ist nicht spezifisch. Sie ist in ihrem Effekt durch Chloroformzusatz erheblich zu modifizieren.

VII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Physiologische amylogene Hyperglykämie.

Von

Dr. **A. Welz,**
Assistenzarzt der Klinik.

Bei dem gesunden, normal ernährten Menschen wird bekanntlich nach Aufnahme kohlehydratreicher Mahlzeiten der resorbierte Zucker durch die Glykogendepots vollkommen vor dem Übergange in den Urin geschützt, wenn seine Menge die hohe, individuell etwas schwankende Assimilationsgrenze nicht überschreitet. Insbesondere nimmt man an, daß Amylumzufuhr in beliebig großen Quantitäten niemals zur Zuckerausscheidung durch die Nieren führt, weil offenbar hier infolge der langsamen Erschließung und Resorption keine plötzliche Überschwemmung des Organismus mit Kohlehydraten stattfindet (Naunyn, Versuche von Breul und Hensay[1]). Es fragt sich nun aber, ob nicht vielleicht die Amylummahlzeit, wenn auch nicht in nachweisbarer alimentärer Glykosurie, so doch wenigstens in einer Änderung des Blutzuckergehaltes zum Ausdruck kommt.

Man hält oft für erwiesen, daß die normal funktionierende Leber des Gesunden die ihr mit dem Blute zugeführten Kohlehydrate so vollständig zurückzuhalten vermöge, daß auch nicht ein Teil davon in den allgemeinen Kreislauf gelange. Wie weit diese Annahme nach Verabfolgung von stärkehaltiger Nahrung zutreffend ist, hat Bang[2]) in fünf Fällen an hungernden Kaninchen, bei denen das spontan aufgenommene Futter rasch den Magen passiert und im Darme resorbiert werden kann, festzustellen gesucht, hat aber dabei nach Aufnahme von verschieden großen Portionen gekochter oder ungekochter Rüben doch ein leichtes Ansteigen des Blutzuckerwertes nach 1—$1^1/_2$ Stunden beobachtet. In vier Versuchen hat dann Leire[3])

1) Breul, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 40.
2) Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.
3) Leire, zit. nach Bang, a. a. O.

beim Menschen nach einem Frühstück von Haferbrei und Milch, das etwa 50—120 g Kohlehydrate enthielt, eine meist unbedeutende, aber doch sicher nachweisbare Hyperglykämie (im Gesamtblut?) ohne Glykosurie gesehen. Weitere Untersuchungen über diese Frage scheinen bisher nicht vorzuliegen.

Gegen die Verwendung von Rüben als Stärkespender und gegen den Zusatz von Milch bei einem Stärkefrühstück zum Zwecke der Untersuchung über amylogene Hyperglykämie lassen sich vielleicht Einwände machen. Wir haben deshalb in einer Reihe von Fällen an stoffwechselgesunde Menschen teils nüchtern, teils mehrere Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eine reine Amylummahlzeit verabreicht, und den Zuckergehalt im Blutplasma vor dieser Mahlzeit und auf der Höhe ihrer Resorption, also nach 2—2$^{1}/_{2}$ Stunden nach der Methode von Moeckel und Frank[1]) bestimmt. Die Untersuchung im blutkörperchenfreien Plasma erscheint für diese Zwecke deshalb besonders geboten, weil die transitorischen, alimentären Schwankungen des Blutzuckerspiegels im Plasma zu viel deutlicheren Ausschlägen führen müssen, als im Gesamtblute; wissen wir doch bezüglich der Verteilung des Zuckers im strömenden Blute, daß die Erythrocyten den Konzentrationsänderungen der Blutflüssigkeit nur sehr langsam zu folgen vermögen.

Wir haben im ganzen bei zehn Männern, die aus den verschiedensten Gründen, zum Teil nur zur Begutachtung oder Beobachtung in unserer Klinik waren, den Einfluß der stärkehaltigen Nahrung auf den Blutzucker untersucht. Die Patienten stehen in den verschiedensten Lebensaltern (von 15—64 Jahren), alle sind vollkommen fieberfrei, halten während des Versuchstages Bettruhe und sind vorher mit der gewöhnlichen Krankenhauskost ernährt worden; bei keinem liegen Anomalien im Stoffwechsel vor, keiner ist magen- oder darmleidend.

Die Stärkemahlzeit besteht in der Regel aus 200 g Semmel, 100 g Weizenmehl, zur Suppe verarbeitet, und 100 g Kartoffel. Sie enthält an Kohlehydraten etwa 200 g. Nur in zwei Fällen (Nr. 4 und 7) wurde dieses Quantum nicht ganz anfgegessen. Diese Mahlzeit wird in sechs Fällen von den Patienten morgens nüchtern genommen, in vier Fällen mittags um 12$^{1}/_{4}$ Uhr, nachdem seit der letzten Nahrungsaufnahme mehrere Stunden vergangen waren. Die Blutzuckerwerte werden unmittelbar vor und 2—2$^{1}/_{2}$ Stunden nach dem Essen bestimmt, sie sind in der folgenden Tabelle zugleich mit Alter und Gewicht der Patienten, sowie der klinischen Diagnose notiert.

1) Moeckel und Frank, Zeitschr. f. phys. Chemie 1910, S. 323. Frühere Parallelversuche hatten ergeben, daß mit der von Forschbach und Severin angegebenen Methode (Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsels 1911, Nr. 16) im Plasma übereinstimmende Resultate erzielt werden.

Nummer	Name und Alter	Gewicht	Klin. Diagnose	Blutzucker		Zwischenzeit	Bemerkungen
				1. Best.	2. Best.		
		kg				Std.	
1	Karl F., 18 Jahre	55	Affect. apic. pulmon.	0,07	0,149	$2^{1}/_{2}$	
2	Rudolf N., 51 Jahre	57,6	Alte Hemiplegie	0,059	0,098	$2^{1}/_{2}$	
3	Robert R., 20 Jahre	49	Multiple Sklerose	0,128	0,187	2	
4	Friedrich S., 60 Jahre	48,5	Aortitis luetica	0,089	0,177	$2^{1}/_{4}$	Pat. nimmt nur 100,0 Semmel 100,0 Weizenmehl, 100,0 Kartoffeln (Fälle 3–6: 1. Bestimm. mittags $12^{1}/_{4}$ Uhr)
5	Eduard L., 64 Jahre	74	Arteriosklerose	0,079	0,128	$2^{1}/_{4}$	
6	Heinrich V., 40 Jahre	63,5	Neurasthenie	0,089	0,118	$2^{1}/_{4}$	
7	Koppel R., 15 Jahre	47	Acne, Albinismus	0,077	0,158	$2^{1}/_{4}$	Pat. nimmt nur 200,0 Semmel, 100,0 Kartoffeln
8	August G., 53 Jahre	70,5	Lumbago	0,099	0,138	$2^{1}/_{4}$	
9	Oskar M., 23 Jahre	59	Pleuritis exsudativa	0,098	0,128	$2^{1}/_{4}$	
10	Matthias K., 19 Jahre	50,5	Leichte Bronchitis	0,094	0,133	$2^{1}/_{2}$	

Es ergibt sich, daß in jedem einzelnen Falle nach der Amylumzufuhr, mochte diese nun als erste Tagesmahlzeit oder zwischen die gewöhnlichen Mahlzeiten eingeschaltet erfolgen, ein Anstieg des Zuckergehaltes im Blutplasma zu konstatieren ist. Der Anstieg ist nicht ganz unbedeutend, selbst die geringste von uns beobachtete Erhebung erfolgt um fast 0,03% bei einem 40 jährigen Neurastheniker (Fall 6), während in der Mehrzahl der Fälle Unterschiede von 0,04—0,08%, manchmal also bis auf das Doppelte des Ursprungswertes, zu bemerken sind. Ein Einfluß des Lebensalters auf die Höhe der Blutzuckersteigerung ist nicht ersichtlich. Von Fall 4, einem 60 jährigen Arbeiter, der einen der höchsten relativen Blutzuckerwerte nach der Stärkezufuhr bietet, werden wir allerdings für die Beurteilung der *physiologischen* amylogenen Hyperglykämie am besten ganz absehen wegen einer luetischen Infektion des Patienten,

die bereits zu schweren Gefäßveränderungen geführt und möglicherweise auch die für den Zuckerhaushalt wichtigen parenchymatösen Organe alteriert hat; in diesem einzigen Falle nämlich gab der Urin, der bei der ersten Blutentnahme und auch stets vorher vollständig zuckerfrei gefunden worden war, 2 Stunden nach der Amylummahlzeit in 60 ccm Gesamtmenge eine deutlich positive Reduktionsprobe mit dem sehr empfindlichen Hainesschen Reagens, während polarimetrisch kein Zucker nachweisbar war. Es kann sich also hier nur um Spuren, jedenfalls weniger als 0,1% Zucker handeln, die in den Urin übergegangen sind; nach weiteren 2 Stunden fielen in 35 ccm Harnmenge sämtliche Zuckerproben wieder negativ aus. Auch bei den übrigen Patienten wurde der Urin bei der ersten und zweiten Blutentnahme, sowie 1 und 2 Stunden später kontrolliert, doch konnte niemals Glykosurie festgestellt werden.

In einer weiteren kleinen Serie von Versuchen haben wir uns überzeugen wollen, ob nicht an und für sich vielleicht nach jeder, auch kohlehydratfreien Mahlzeit unter dem Einfluß der Eiweißverdauung eine ähnliche Hyperglykämie auftritt, wie in den bei Amylumzufuhr beobachteten Fällen. Wir haben zu diesem Zwecke an fünf Männer unter den gleichen Bedingungen wie in den vorigen Versuchen je 250 g mageres Kalbfleisch verabreicht, und ebenfalls vorher und $2^1/_2$ Stunden nachher den Zuckergehalt des Plasmas bestimmt. In einigen Fällen haben wir dabei dieselben Versuchspersonen verwandt, bei denen wir einige Tage vorher eine amylogene Hyperglykämie festgestellt hatten; so betreffen die Untersuchungen von Fall 10 und 13 sowie von Fall 8 und 15 die gleichen Personen.

Nummer	Name und Alter	Gewicht	Klin. Diagnose	Blutzucker		Zwischenzeit	Bemerkungen
				1. Best.	2. Best.		
		kg				Std.	
11	Josef B., 63 Jahre	45	Emphysem, Bronchitis	0,109	0,109	$2^1/_4$	
12	Robert S., 27 Jahre	65	Multiple Sklerose	0,098	0,118	$2^1/_2$	
13	Matthias K., 19 Jahre	50,5	Leichte Bronchitis	0,113	0,113	$2^1/_2$	
14	Wilhelm K., 55 Jahre	132,5	Adipositas	0,093	0,108	$2^1/_2$	
15	August G., 53 Jahre	70,4	Lumbago	0,093	0,088	$2^1/_2$	1. Bestimmung mittags $12^1/_4$ Uhr

Es zeigt sich, daß nach der Fleischnahrung keine ähnlich deutliche Schwankung im Blutzuckergehalte auftritt, wie nach der Stärkemahlzeit; in einigen Fällen ist die Übereinstimmung des Zuckergehaltes vor und nach dem Fleischgenuß so groß, daß genau die gleichen Werte beim Titrieren abgelesen werden konnten. Wir möchten in Analogie mit diesen Resultaten auch den Befund von Rolly und Oppermann[1]) anführen, die in drei Versuchen an normalen Menschen ebenfalls nach Zufuhr von Fleischeiweiß keine Steigerung des Blutzuckers eintreten sahen, während der schwere Diabetiker auf Eiweißgenuß mit Hyperglykämie und Erhöhung der Glykosurie reagiert.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen können wir folgendermaßen zusammenfassen: Nach Zufuhr stärkehaltiger Nahrung in einer Menge, die als mittlere Kohlehydratbelastung des Organismus aufzufassen ist, tritt beim ruhenden Manne, der an keinerlei klinisch manifesten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels leidet, stets eine deutliche, bisweilen nicht unerhebliche und bei den einzelnen Individuen nicht ganz gleiche Erhöhung des Zuckergehaltes im Blutplasma auf, die nach ausschließlicher Fleischnahrung vermißt wird. Diese amylogene Hyperglykämie ist entsprechend der langsamen Resorption der Nahrung nach 2—2$^1/_2$ Stunden deutlich nachweisbar, zu einer Zeit also, wo, wie wir wissen, die alimentäre Hyperglykämie nach Traubenzucker oft bereits wieder abgeklungen oder sogar einer folgenden Hypoglykämie gewichen ist. Sie zeigt, daß entgegen der in neuer Zeit manchmal vertretenen Ansicht von der Konstanz des Blutzuckers des gesunden Menschen doch auch eine nicht unerhebliche Hyperglykämie unter dem Einfluß von alimentärer Kohlehydratbelastung aller Art noch in die physiologische Breite normaler Blutzuckerschwankungen fallen kann.

1) Rolly und Oppermann, Biochem. Zeitschr. 1913, S. 278.

VIII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

(Direktor: Edwin Stanton Faust.)

17. Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Trichinen.

Von

Dr. phil. et med. **Ferdinand Flury,**

Privatdozent und 1. Assistent am Institut.

(Mit 2 Figuren.)

Inhalts-Übersicht.

Einleitung.

Die Trichinen und die durch sie hervorgerufenen Krankheitserscheinungen haben seit der Entdeckung dieses Parasiten durch James Paget (1835) das Interesse nicht nur wissenschaftlicher Kreise, sondern auch aller Volksschichten in hohem Maße erregt. Wir besitzen infolgedessen eine außerordentlich umfangreiche Literatur über die mit der Trichinosis verknüpften Fragen. Über den Entwicklungsgang und die Lebenstätigkeit der Trichinen sind wir vor allem durch die klassischen Arbeiten von Owen[1]), Virchow[2]), Zenker[3]) und Leuckart[4]) vorzüglich unterrichtet, während unsere klinischen Kenntnisse im Anschluß an die großen Trichinenepidemien in Hettstädt und in Hedersleben durch die ausführlichen Krankheitsbeschreibungen von Rupprecht[5]) und von Kratz[6]), sowie die pathologisch-anatomischen Leichenbefunde von Cohnheim[7]) erstmals auf eine breitere Basis gestellt wurden. Diesen wichtigen Vorarbeiten ist seither eine fast unübersehbare Reihe von Publikationen gefolgt, deren wesentlicher Inhalt in jüngster Zeit in der ausgezeichneten Monographie von Carl Stäubli[8]) übersichtlich zusammengestellt und nach verschiedenen Richtungen durch wertvolle experimentelle Beiträge erweitert wurde. Trotz diesen zahlreichen zum Teil sehr eingehenden Untersuchungen ist das Problem der Trichinosis, d. h. die Frage nach dem eigentlichen Wesen und den Ursachen der Krankheitserscheinungen, nach mehr als einer Richtung noch nicht in befriedigender Weise gelöst.

Wenngleich einige dieser Erscheinungen, wie das Fieber und die Veränderungen im Blutbilde und im Harn ohne Zweifel nur

---

1) R. Owen, Description of a microscopic entozoon infesting the muscle of the human body. Transact. Zoolog. Soc. I, S. 315. zit. nach Leuckart.

2) R. Virchow, Die Lehre von den Trichinen. 3. Aufl. Berlin 1866.

3) F. A. Zenker, Zur Lehre der Trichinenkrankheit. Deutsches Archiv f. klin. Med. 8, S. 387 (1871).

4) R. Leuckart, Die menschlichen Parasiten. 2. Bd. S. 509. Leipzig und Heidelberg 1876.

5) Rupprecht, Die Trichinenkrankheit, im Spiegel der Hettstädter Endemie betrachtet. Hettstadt 1864.

6) F. Kratz, Die Trichinenepidemie zu Hedersleben. Leipzig 1866.

7) J. Cohnheim, Zur pathologischen Anatomie der Trichinenkrankheit. Virch. Arch. 36, S. 161 (1866).

8) C. Stäubli, Trichinosis. Wiesbaden 1909.

durch chemische Ursachen bedingt sein können, haben doch die wenigen bis heute ausgeführten Untersuchungen chemischen oder toxikologischen Inhalts unsere Kenntnisse nur unwesentlich gefördert. Zudem widersprechen sich die von den einzelnen Autoren gemachten Angaben gerade in den wichtigsten Punkten. Romanovitch[1]) infizierte Ratten und Meerschweinchen und fand das Serum dieser Tiere vom neunten Tage nach der Verfütterung des trichinösen Fleisches giftig sowohl für Meerschweinchen als auch für Ratten. Höyberg[2]) dagegen fand das Serum frisch infizierter Ratten nicht giftig. Bei der Suche nach spezifischen Antikörpern im Serum trichinöser Tiere durch die Methoden der sog. Komplementfixation und die Präzipitinmethode erhielt Romanovitch im Pariser Institut Pasteur negative Resultate, während Ströbel[3]) über die Auffindung von spezifischen Antikörpern bei der Trichinosis berichtet. Eine Immunität gegen die trichinöse Infektion scheint nach mehreren in der Literatur vorliegenden Angaben nicht vorzukommen. Das über die Widersprüche in der Trichinosisliteratur Gesagte gilt, wie auch von Stäubli in seinem an mannigfachen Anregungen reichen Werke wiederholt betont wird, in gleichem Maße für die charakteristischen, oft so schweren Krankheitserscheinungen, die auf die Trichineninvasion zu folgen pflegen. Während in früherer Zeit die meisten Autoren in dem vielgestaltigen Symptomenkomplex den Ausdruck vorwiegend reflektorisch ausgelöster oder rein mechanisch erklärbarer Veränderungen im trichinösen Organismus erblickten, werden neuerdings Giftwirkungen[4]) für die Erklärung der schweren Störungen herangezogen. Der letzteren Auffassung wird man ohne weiteres zustimmen müssen, wenn man sich das klinische Symptomenbild der Trichinosis in seinen wesentlicheren Zügen vergegenwärtigt. Fast regelmäßig treten kurz nach dem Genuß trichinenhaltigen Fleisches Störungen im Magen- und Darmkanal auf, die sich gewöhnlich in Erbrechen, Durchfall oder Stuhlverstopfung, verbunden mit heftigen Leibschmerzen, äußern, weiter hohes Fieber und starke Schweißausbrüche, dann gleich-

---

1) Romanovitch, Recherches sur la trichinose. Ann. Inst. Pasteur **26**, 351 (1912).

2) H. M. Höyberg, Bilden sich bei der Trichinosis toxische Stoffe? Zeitschr. für Tiermed. **10**, 1 (1907).

3) Ströbel, Die Serodiagnostik der Trichinosis. Münch. med. Wochenschr. **58**, 672 (1911).

4) L. Opalka, O. Ehrhardt, E. Metschnikoff, Durante, von Linstow, Babes, zit. nach Romanovitch.

zeitig mit der Einwanderung der jungen Brut in die Körpermuskulatur Ödeme im Gesicht, Blutungen in der Bindehaut, hochgradige Ermüdungserscheinungen, harte Infiltrationen in den Muskeln und Muskelschmerzen. Häufig fehlen die Sehnenreflexe, im Blut zeigen sich sehr charakteristische Veränderungen der geformten Elemente, vor allem starke Vermehrung der eosinophilen Leukocyten, während der Harn meistens intensive Diazoreaktion zeigt.

In der Absicht, in diesen nicht nur für die praktische Medizin, sondern auch für die allgemeine Biologie interessanten und wichtigen Fragen größere Klarheit zu schaffen, habe ich es unternommen, durch systematisch durchgeführte chemische und toxikologische Untersuchungen unsere Kenntnisse über die Rolle chemisch isolier- und rein darstellbarer Stoffe, sowie deren toxikologische Bedeutung für das Zustandekommen des Krankheitsbildes der Trichinosis zu erweitern. Ich will im folgenden über die wesentlicheren Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten.

Bei der Beschaffung des Materials für die Fütterung der von mir benutzten Tiere mit trichinösem Fleisch hatte ich mich der liebenswürdigen Unterstützung der Direktion des Hygienischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule in Berlin, des Direktors des städtischen Schlachthofes in Nürnberg, Herrn Dr. H. Dimpfl, und des Leiters des dortigen Trichinenschauamtes, Herrn Dr. Böhm, des Schlachthofdirektors Herrn J. Schneider und des städtischen Tierarztes Herrn Dr. Stroh in Augsburg zu erfreuen. Allen diesen Herren sage ich an dieser Stelle nochmals herzlichen Dank.

Meine Untersuchungen erstreckten sich zunächst nur auf das chemische Verhalten trichinenhaltiger Muskeln, die ich in jeder gewünschten Menge durch Infektion von Hunden, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen erhalten konnte. Außerdem verwendete ich zu meinen Versuchen noch das von den genannten Instituten in hinreichenden Mengen überlassene Schweine- und Rattenfleisch, sowie auch andere Organe und den Harn trichinöser Tiere. Schon bei den ersten orientierenden Versuchen über die Wirkungen von Auszügen trichinöser Muskeln beobachtete ich nach subkutaner Injektion an verschiedenen Versuchstieren auffallende Ermüdungserscheinungen und charakteristische Störungen in der Funktion der Skelettmuskeln. Nach der Art dieser Erscheinungen konnte man wohl an die Vermehrung der schon normalerweise im Muskel vorhandenen pharmakologisch wirksamen Substanzen, wie Purinbasen oder Kreatin denken. Als ich nun weiter, von dieser Vermutung ausgehend, in trichinösen Muskeln

verschiedener Herkunft den Gehalt an solchen Stoffen bestimmte, ergaben sich zum Teil so beträchtlich von der Norm abweichende Werte, daß ein systematisches Studium der hier gegebenen Verhältnisse dringend wünschenswert erschien.

Insbesondere mußten die auffallenden chemischen Befunde die Vorstellung erwecken, daß neben der direkten, mechanischen Einwirkung der Parasiten noch andere Störungen chemischer Natur für das Zustandekommen der Wirkungen maßgebend sind. Aus diesem Grunde sollen im folgenden Abschnitt zunächst die Resultate der chemischen Untersuchungen besprochen werden und im Anschluß daran erst die bei den toxikologischen Untersuchungen gemachten Beobachtungen. Hieraus wird sich dann erkennen lassen, welche Beziehungen zwischen der trichinösen Infektion und den Erscheinungen im trichinösen Organismus bestehen.

I. Chemischer Teil.

1. Über die chemische Zusammensetzung trichinöser Muskeln.

Zur chemischen Untersuchung wurden die Muskeln, soweit möglich noch lebenswarm, den durch Verbluten getöteten Tieren entnommen, in der Fleischhackmaschine schnell zerkleinert und nach gründlicher Durchmischung des Muskelbreies zur Vermeidung von Wasser- und Glykogenverlusten sowie anderweitigen Zersetzungsvorgängen sofort analysiert. Ein Teil der Muskelsubstanz wurde auch zur Prüfung auf etwaige Wirksamkeit an Tieren in einer Kältemischung gefroren, die gefrorene Masse in kleine Würfel zerschnitten und schnell in hohem Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur getrocknet. Solche Trockenpräparate waren lange Zeit ohne nachweisbare Veränderungen haltbar. Zur Orientierung über die allgemeine Zusammensetzung des trichinösen Muskels, wie Verteilung der festen Bestandteile auf Muskelfaser, Bindegewebe, Extraktivstoffe, Fett usw., benutzte ich einige vorwiegend in der Nahrungsmittelchemie[1]) gebräuchliche Methoden.

---

1) Vereinbarungen zur einheitlichen Untersuchung und Beurteilung von Nahrungs- und Genußmitteln sowie Gebrauchsgegenständen für das Deutsche Reich, S. 30, Berlin 1897.

Zur Erzielung brauchbarer Vergleichswerte wurden, soweit es angängig war, im allgemeinen Tiere gleicher Größe und gleichen Alters, die unter ähnlichen Lebensbedingungen gehalten wurden, ebenso bei den chemischen Untersuchungen stets die gleichen analytischen Methoden gewählt.

Die Wasserbestimmungen wurden in Platinschalen nach Zusatz von Alkohol und Vortrocknen bei 50° durch Erwärmen auf 105° bis zur Gewichtskonstanz ausgeführt. Fett wurde durch Extraktion der mit Seesand zerriebenen trockenen Substanzen mit Äther bestimmt, der in Azeton unlösliche Teil wurde als »Lezithin« zur Wägung gebracht. Glykogen wurde polarimetrisch nach Pflüger[1]), bei sehr kleinen Mengen nach Überführung in Glykose gravimetrisch als CuO, die Extraktivstoffe durch vierstündiges Schütteln der zerkleinerten Masse mit der zwanzigfachen Menge kalten destillierten Wassers bestimmt. In den erhaltenen Lösungen wurden Extrakt (Gesamtrückstand), Mineralstoffe, Stickstoff und lösliches koagulierbares Eiweiß ermittelt. Zur Bestimmung des Gehaltes der Muskeln an Bindegewebe wurde der Rückstand der Kaltwasserextraktion etwa 20 Stunden lang mit Wasser ausgekocht und im Filtrat Stickstoffgehalt bzw. Rückstand festgestellt. Der nach dieser Behandlung verbliebene unlösliche Rückstand wurde entfettet, getrocknet, gewogen und zur Bestimmung der Mineralstoffe verascht. Die Differenz zwischen Gesamtrückstand und Asche ergab dann die Menge der »Muskelfaser«.

Kreatin wurde kolorimetrisch nach Folin[2]) unter Zuhilfenahme einer Kreatininlösung von bekanntem Gehalt bestimmt, Gesamtstickstoff nach Kjeldahl, Purinstickstoff nach Krüger und Schittenhelm[3]), Ammoniak durch Destillation des zerkleinerten Muskels über Magnesia, die flüchtigen Säuren durch Destillation der mit säurefreiem Alkohol hergestellten Muskelauszüge über Phosphorsäure. Milchsäure wurde nach der von Heffter[4]) angegebenen Methode in Form des Zinksalzes isoliert, die Azidität durch direkte Titration der alkoholischen Auszüge mit n/10 Natronlauge und Phenolphthalein bestimmt.

Bei derartigen Analysen ist die möglichst schnelle Verarbeitung des frischen Materials eine unerläßliche Bedingung. Aus diesem Grunde wurden alle benötigten Geräte usw. schon vorher bereitgestellt bzw. gewogen, so daß sofort nach dem unter geeigneter Assistenz erfolgten Abpräparieren und Zerkleinern der Organe ohne Verzug alle Wägungen ausgeführt werden konnten.

---

1) E. Pflüger, in E. Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. 2. Bd., S. 1071. Berlin und Wien 1910.

2) O. Folin, Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harne. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 223 (1904).

3) M. Krüger und A. Schittenhelm, Menge und Herkunft der Purinkörper in den Fäces. Zeitschr. f. physiol. Chemie **45**, 14 (1905).

4) A. Heffter, Über das Verhalten der Milchsäure im Muskel bei der Totenstarre. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **38**, 447 (1897).

Tabelle 1.

Chemische Zusammensetzung normaler und trichinöser Muskeln von Kaninchen und Katzen.

Bestandteile	I. Kaninch. normal %	II. Kaninch. stark trichinös 3. Woche %	III. Kaninch. stark trichinös 3. Woche %	IV. Kaninch. mittelmäßig trichinös 6. Woche %	V. Katze normal %	VI. Katze stark trichinös 6. Woche %
Wasser	75,9	79,96	**81,54**	75,48	75,25	73,48
Trockensubstanz	24,1	20,04	18,46	24,52	24,75	26,52
Fett	1,42	2,05	1,10	2,84	2,37	2,47
Lezithin	—	—	—	—	0,79	0,233
Fettfreie Trockensubstanz	22,68	17,99	17,36	21,68	22,38	24,04
Mineralstoffe	1,12	1,01	1,07	1,37	1,32	1,74
Bindegewebe	0,70	0,54	0,66	0,98	2,03	1,81
Muskelfaser	14,01	**10,06**	**8,99**	11,40	15,91	14,39
Extraktivstoffe	7,87	7,16	7,77	8,92	5,03	7,07
Hiervon:						
Eiweiß	4,25	2,82	1,71	—	—	3,90
Nichteiweiß	3,62	4,34	6,06	—	—	3,17
Glykogen	0,35	0,026	0,008	0,20	0,41	0,29
Kreatin	0,32	0,19	0,208	0,64	—	—
Extraktivstoffe, auf fettfreie Trockensubstanz berechn.	34,6	39,8	**44,7**	41,1	22,4	**29,4**
Milchsäure	0,31	0,61	0,58	—	—	—
Acidität von 100 g in ccm n/10-Lauge	47,0	90,9	83,6	55,2	—	—
Flücht. Fettsäuren als Buttersäure	0,097	0,169	0,314	0,284	0,144	0,409
Gesamtstickstoff	3,50	—	2,56	—	3,89	3,79
Hiervon:						
Extraktiv-N	1,22	0,72	0,63	—	1,34	1,96
Eiweiß- »	0,70	—	0,27	—	0,728	—
Purin- »	0,041	0,0098	0,0308	0,112	0,06	0,126
Ammoniak-N	0,016	0,028	0,068	—	—	—

Die obigen Werte beziehen sich auf Durchschnittsproben aus der gesamten Muskulatur. Aber auch bei der Analyse einzelner Muskelgruppen lassen sich chemische Unterschiede feststellen, wenn man stark trichinöse Proben zur Untersuchung verwendet. Zur Er-

gänzung der obigen Tabelle füge ich deshalb noch einige Zahlenwerte an, die bei der Analyse einzelner Muskelpartien trichinöser Tiere ermittelt wurden.

Tabelle 2.

Chemische Zusammensetzung trichinöser Muskeln.

Bestandteile	Kaninch. Hals-muskeln %	Kaninch. weiße Ober-schenkel-muskeln %	Kaninch. rote Ober-schenkel-muskeln %	Meer-schweinch. Rücken u. Extremität. %	Katze Zunge %	Schwein Zwerch-fell %
Wasser	77,55	79,68	78,68	78,75	71,70	73,80
Trockensubstanz	22,45	20,32	21,32	21,25	28,30	26,20
Fett	4,80	1,80	0,98	1,94	8,67	9,05
Fettfreie Trockensubstanz	17,65	18,52	20,34	19,31	19,63	17,15
Wassergehalt des fettfreien Muskels	81,46	81,14	79,45	80,37	78,50	81,14

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß der trichinöse Muskel höheren Wassergehalt aufweist als der normale gesunde Muskel. Ein mäßig erhöhter Wassergehalt der Körpergewebe findet sich im Verlaufe zahlreicher Fieberkrankheiten, vor allem bei akuten Infektionskrankheiten[1]); man wird deshalb die Erhöhung desselben wohl auch bei der Trichinosis auf die gleichen allgemeinen Ursachen zurückführen müssen. Bei der Trichinosis handelt es sich aber außerdem noch um die Entstehung lokaler Ödeme in der von den Parasiten befallenen Muskulatur. Dies geht auch aus der im mikroskopischen Bild deutlich sichtbaren Quellung der trichinösen Muskelfasern und ihrer Umgebung ohne weiteres hervor.

Ein ganz besonderes Interesse beansprucht weiter auch der Gehalt trichinöser Muskeln an Purinsubstanzen mit Rücksicht auf die toxikologische Bedeutung dieser Bestandteile. Die auffallende Verschiedenheit der Purinstickstoffwerte in trichinösen Muskeln veranlaßte mich, den Puringehalt fast aller von mir verarbeiteten Mus-

1) Schwenkenbecher und Jnagaki, Über den Wassergehalt der Gewebe bei Infektionskrankheiten. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **55**, 203 (1906).

keln zu bestimmen, um ein übersichtliches Bild des Ablaufes der hier offenbar vorliegenden Störungen zu erhalten. Die erhaltenen Zahlen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3.

Puringehalt normaler und trichinöser Muskeln.

Nr.	Tier	Purin-stickstoff %
1	Kaninchen, normal	0,039
2	» »	0,041
3	» trichinös, 3. Woche .	**0,0098**
4	» » » .	0,0308
5	» trichinös, 4. Woche .	0,0364
6	» » 4. » .	**0,098**
7	» » 6. » .	**0,112**
8	» » 8. » .	**0,0833**
9	Katze, normal	0,060
10	» trichinös, 6. Woche . .	0,126
11	Hund, normal	0,045
12	» trichinös, 3. Woche . .	0,063
13	» » 8. » . . .	0,105

Der Puringehalt trichinöser Muskeln ist also ein sehr schwankender, während er bei normalen Säugetieren ziemlich konstant ist und sich zwischen 0,03 und 0,06% bewegt. Bei der Trichinosis werden diese Grenzzahlen nach unten und oben überschritten. Wie es scheint, tritt im Verlaufe der Krankheit eine Störung im Purinstoffwechsel des Muskels auf, die ihren Ausdruck zunächst in einer Verminderung des Puringehaltes findet, der aber im späteren Verlauf eine Steigerung folgen kann. Wahrscheinlich handelt es sich im ersten Stadium um die Folge eines autolyseartigen Vorganges, denn beim Aufbewahren des Muskelbreies nimmt der Puringehalt innerhalb weniger Stunden schnell ab, so daß man oft schon nach sechs- bis achtstündigem Stehen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur den Muskel praktisch frei von durch Kupfersulfat- und Bisulfitlösung fällbaren Purinen findet. Vielleicht wird die Spaltung durch besondere Fermente bewirkt. Wenigstens ist diese Möglichkeit mit Rücksicht auf die Untersuchungen über die

»Nuklease, die Purindesamidasen, Kreatase« und andere angeblich spezifische Fermente[1]) nicht von der Hand zu weisen.

Die von mir gefundenen chemischen Tatsachen stehen offenbar im Zusammenhang mit den im Verlaufe der Trichinosis auftretenden morphologischen Veränderungen, die von den pathologischen Anatomen sehr genau beschrieben worden sind und im wesentlichen in charakteristischen Veränderungen der Gestalt und Färbbarkeit der Kerne und Kernkörperchen, sowie in einer oft plötzlich eintretenden Kernvermehrung bestehen.

Bei der Beurteilung der chemischen Befunde müssen außer den Kernveränderungen naturgemäß auch die schweren morphologischen Veränderungen der Muskelfasern, Quellung, Verlust der Querstreifung, körnige Degeneration und Zerfall, berücksichtigt werden. Besonders bei Kaninchen war der Zerfall der Muskulatur oft so weitgehend, daß die Muskelbündel leicht zwischen den Fingern zerrieben werden konnten. In Zupfpräparaten zerfielen oft die einzelnen Fasern, auch die nicht trichinenhaltigen, schon beim leichtesten Druck auf das Deckglas in eine formlose Masse. Wiederholt beobachtete ich in solchen Muskeln das Auftreten von Kristallkonkrementen, die entweder nur aus wasserhellen farblosen, wohlausgebildeten Prismen von Kreatin, oder aus Kreatinkristallen, gemischt mit sehr kleinen in Wasser schwer löslichen gelblichen Kriställchen bestanden, die starke Diazoreaktion zeigten und wahrscheinlich Purinverbindungen waren. Um eine Austrocknungserscheinung konnte es sich dabei sicher nicht handeln, denn die Kristalle waren stets auch im Innern der Muskeln anzutreffen. Auch die serösen Häute solcher Tiere waren mit glitzernden Kriställchen übersät.

Die in toxikologischer Beziehung wichtige Bildung von Säuren durch die Trichine konnte ich feststellen durch den im Verhältnis zu normalen Muskeln vermehrten Gehalt stark trichinöser Muskeln an flüchtigen Fettsäuren (vgl. S. 170), durch die hohe Gesamtazidität des Muskelbreies und wässeriger, sowie auch alkoholischer Auszüge aus stark trichinösen Muskeln und durch das Verhalten der trichinösen Muskeln gegen passend gewählte Indikatoren. Behandelt man beispielsweise Zupfpräparate von frischen jungtrichinigen Muskeln mit konzentrierten wässerigen Lakmuslösungen, die mit wechselnden Mengen von etwa $^1/_{100}$ n. Lauge verschieden stark alkalisch ge-

1) Vgl. die Untersuchungen von W. Jones, C. L. Partridge, R. Burian, A. Schittenhelm, R. Gottlieb, R. Stangassinger. Lit. bei E. Abderhalden, Biochem. Handlexikon 5. Bd., 614. Berlin 1911.

macht sind, so kann man bei Verwendung der gerade geeigneten Farbentönung die normale Muskelfaser noch blau, die Umgebung der Trichine dagegen rot färben. Sind die Trichinen bereits eingekapselt, so färbt sich, wenn die Farblösung in die Kapsel eindringt, auch der Inhalt der Kapseln im Gegensatz zum Muskel rot. Hieraus läßt sich also erkennen, daß die Umgegend der Trichine stärker sauer reagiert als die normale Muskelfaser.

Für eine verstärkte Säurebildung im Muskel sprechen aber noch andere Befunde und Erscheinungen, so zum Beispiel die Quellung und starke Ausbuchtung der befallenen Faser, die trübe Schwellung und die körnige Degeneration, die ja ebenfalls mit Säurebildung einhergehen, weiter vielleicht auch der Schwund des Glykogens im Muskel, der vermehrte Gehalt an Ammoniak und basischen Substanzen, und nicht zuletzt das veränderte Verhalten der befallenen Fasern und oft auch ihrer weiteren Umgebung gegen basische Farbstoffe. Besonders schön läßt sich nach meinen Beobachtungen die chemische Veränderung der trichinösen Faser durch Behandeln von Zupfpräparaten mit verdünnter Ehrlich scher Triacidlösung nachweisen. Nach wenigen Minuten erscheint im mikroskopischen Präparat die trichinöse Faser blaugrün gefärbt und zieht sich meist wie ein blaugrüner Streifen durch das rosarot gefärbte Gesichtsfeld. Am stärksten gefärbt ist der bei der Trichine befindliche Zelldetritus. Vielleicht ließe sich dieses Verfahren, da es keinerlei Vorbereitungen erfordert, auch praktisch in den Dienst der Trichinenschau stellen.

In einem mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparat erscheinen die normalen Fasern rosarot, die trichinösen dagegen graublau oder violett, (vgl. auch die Abbildungen bei Stäubli[1]) und Romanovitch[2]). Beim Färben trichinöser Muskeln mit Eosin-Methylenblau nehmen besonders die Kapseln blaue Farbe an.

Der Nachweis vermehrter Säurebildung in trichinösen Muskeln gelingt am leichtesten in frisch entnommenen Muskeln schwer trichinöser Tiere, bei denen sich noch keine Kapseln gebildet haben. In den Frühstadien und den späteren Perioden kann er negativ ausfallen, was bei den eigenartigen Verhältnissen im Muskel ohne weiteres verständlich erscheint. In dem normalerweise schon sauren Medium, dessen wesentliche Bestandteile kolloidale quellbare Stoffe von hohem Säurebindungsvermögen sind, kann die gebildete Säure durch zahlreiche basische Bestandteile sofort neutralisiert werden; auch kann durch geringe Änderungen der Reaktion der Ablauf der normalen fermentativen Prozesse weitgehende Störungen erfahren.

Versuche zur isolierten Züchtung der Trichinen mit bakteriologischen Methoden, die hier weitere Aufschlüsse erbringeu könnten, ergaben vorläufig keine einwandfreien und befriedigenden Resultate.

Fassen wir die Resultate der Muskelanalysen kurz zusammen, so läßt sich feststellen:

1) C. Stäubli, a. a. O. Tafel VI und VII.

2) M. Romanovitch, a. a. O., S. 351.

Der trichinöse Muskel zeigt in seiner chemischen Zusammensetzung folgende Abweichungen von der Norm:

1. Der Wassergehalt ist vermehrt.
2. Der Glykogengehalt ist stark verringert, die trichinöse Muskelfaser und ihre Umgebung sind häufig völlig glykogenfrei, dagegen sind die Trichinen reich an diesem Reservestoff[1]).
3. Die wasserlöslichen Extraktivstoffe, speziell die nicht koagulierbaren Bestandteile derselben, sind vermehrt.
4. Kreatin und Purine sind anfangs verringert, dagegen später manchmal vermehrt.
5. Der Gesamtstickstoff ist verringert.
6. Ammoniak, Milchsäure, flüchtige Säuren und Gesamtazidität sind vermehrt.
7. Der Muskelfasergehalt ist beträchtlich verringert.

Bei den von mir ausgeführten Analysen wurde eine stärkere Verfettung oder Verkalkung in keinem Falle beobachtet. Dieser scheinbare Widerspruch mit den Angaben der Pathologen findet jedoch seine Erklärung darin, daß ich fast nur Muskeln in den Frühstadien der Trichinosis untersuchte.

2. Über die chemische Zusammensetzung der Trichinen.

Die Isolierung der Trichinen gelingt leicht durch Verdauung von trichinösem Fleisch mit Pepsin und Salzsäure. Man versetzt eine Aufschwemmung von trichinenhaltigem Muskelbrei in einer Pepsin-Salzsäuremischung von 0,2 % HCl-Gehalt mit etwas Toluol und läßt sie eine Nacht im Brutschrank stehen. Nach vorsichtigem Abgießen findet man die Trichinen am Boden des Gefäßes als zusammengerollte, mit bloßem Auge auf dunkler Unterlage noch deutlich erkennbare Würmchen. Durch mehrfache sorgfältige Wiederholung des genannten Verfahrens erhielt ich nach Zentrifugieren und gründlichem Waschen mit 0,85 %iger Kochsalzlösung mehrere hundert Trichinen, die sich unter dem Mikroskop vollkommen frei von anhaftenden Muskelfasern und sonstigen Fremdkörpern erwiesen.

1) Zur Kontrolle der chemischen Befunde wurden frisch trichinöse Muskeln wiederholt nach Best mit Karmin gefärbt, wobei sich die für den trichinösen Muskel charakteristische Verteilung des Glykogens deutlich erkennen läßt. Eine Reihe solcher Präparate verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Prosektors am Pathologischen Institut der Universität Würzburg, Herrn Professor Dr. K. Helly.

Zur Orientierung über ihr Verhalten gegen chemische Reagenzien und über ihre chemische Zusammensetzung stellte ich einige mikrochemische Reaktionen an. Auffallend ist insbesondere, abgesehen von der hohen Widerstandsfähigkeit gegen Verdauungsfermente die Beständigkeit gegen konzentrierte Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Die Tiere lassen sich stundenlang ohne irgendwelche Veränderungen der Form oder des Aussehens darin aufbewahren; erst beim Erhitzen tritt Verkohlung ein. Auch konzentrierte Salpetersäure wirkt erst nach einiger Zeit ein. Hierbei verliert das Körperinnere zunächst seine Struktur, der Inhalt des Hautmuskelschlauches wird homogen, dagegen zeigt die äußere Hülle wie bei der Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure keine deutliche Formänderung und wird erst nach längerem Verweilen in der Säure unter Gelbfärbung und Bildung von Gasbläschen in der Peripherie der Trichine langsam angegriffen. Beim Erhitzen platzen die Trichinenkörper und es hinterbleibt nur eine Reihe von Fettröpfchen, die der Form der Trichinenhülle entsprechend angeordnet liegen. Die hohe Widerstandsfähigkeit der äußeren Hülle der Trichinen beruht vielleicht auf dem Vorhandensein einer ähnlich zusammengesetzten Hüllsubstanz wie bei anderen Helminthen (Ascaris lumbricoides und A. megalocephala[1]). Bleischwärzender Schwefel, der für die Gegenwart von keratinartigen Substanzen in der Hülle sprechen würde, konnte allerdings in der Hüllsubstanz nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Beim Kochen der Trichinen mit Wasser entweicht Ammoniak; Kupfermannit reduzierende Substanzen waren in der Kochflüssigkeit nicht nachweisbar, auch zeigte die Flüssigkeit keine Biuretreaktion. Erst nach Zerstörung der Trichinen durch heiße Kalilauge waren Biuret- und Xanthoproteinreaktion positiv. Unter den Lipoidsubstanzen sind unverseifbare Stoffe vorhanden, die mit Chloroform und Schwefelsäure ähnliche Farbenreaktionen geben wie das Cholesterin. Beim Kochen der Trichinen mit Salzsäure entsteht eine Substanz, die Kupfermannitlösung reduziert und wahrscheinlich aus Glykogen entstandener Traubenzucker ist. Das Ergebnis der chemischen Untersuchung darf wohl als Bestätigung der im vorigen Abschnitt über den Glykogengehalt der Trichinen und vielleicht auch der physiologisch-chemischen Beziehungen dieser Parasiten zu anderen Darmhelminthen überhaupt gelten.

Die durch die Einwanderung der Trichinen in das Körperinnere hervorgerufenen chemischen Veränderungen lassen sich außer in den

1) F. Flury, Zur Chemie und Toxikologie der Ascariden. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **67**, 294 (1912).

Muskeln aber unter Umständen auch in anderen Organen nachweisen und erkennen. Dies zeigt sich vor allem in der Leber, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

3. Chemische Zusammensetzung der Leber.

Tabelle 4.

	1. Trichinöse Katzen	2.	3. Normale Kaninchen	4.	5. Trichinöse Kaninchen 1. Woche	6. 2. Woche	7. 3. Woche	8. 4. Woche
Wasser	67,13	66,00	74,91	73,05	—	75,11	69,66	—
Trocken-substanz	32,87	34,00	25,09	26,95	—	24,89	30,34	—
Fett	9,51[1])	4,40	5,25	4,95	—	—	5,65	—
Glykogen	0,792	3,6	10,10	7,1	4,5	6,2	2,20	1,9

Nach den angeführten Analysen zeigt sich wie im Muskel auch in der Leber trichinöser Kaninchen eine auffallende Verminderung der Glykogengehalts im Verhältnis zu dem Gehalt bei normalen Kaninchen, die unter gleichen Bedingungen bei Rübenfütterung gehalten waren. Stärkere Leberverfettung konnte bei den untersuchten Tieren nicht festgestellt werden. Auch in der Zusammensetzung der Trockensubstanz finden die trichinösen Veränderungen zahlenmäßigen Ausdruck, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Dem auffallend geringen Gehalt an Glykogen in der Leber trichinöser Kaninchen steht bei zwei von mir untersuchten Proben eine hohe Vermehrung des Stickstoffgehalts gegenüber. Dieselbe steht offenbar mit dem Muskelzerfall in Zusammenhang und ist wohl als eine Folge von Aufspeicherung stickstoffhaltiger Substanzen in der Leber aufzufassen. Ob es sich hier um Eiweiß oder um Abbauprodukte handelt, läßt sich vorläufig nicht feststellen und muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Daß die Anreicherung an solchen Stoffen verhältnismäßig groß sein kann, läßt sich aus folgenden Analysenergebnissen erkennen.

1) In der Trockensubstanz.

Tabelle 5.

Stickstoffgehalt der Leber normaler und trichinöser Kaninchen.

	Normale Tiere 1.	Normale Tiere 2.	Trichinöse Tiere 3. 3. Krankheitswoche	Trichinöse Tiere 4. 4. Krankheitswoche
Stickstoffgehalt in % der Trockensubstanz. . .	8,05	7,93	12,46	9,63
Stickstoffsubstanz[1]) . .	50,31	49,61	77,87	60,16

Als Kontrolltiere wurden Kaninchen von etwa gleichem Gewicht und Alter, die unter denselben Ernährungs- und Lebensverhältnissen gehalten waren, ausgesucht.

Chemische Zusammensetzung der Nieren.

In der frisch entnommenen Niere einer Katze und zweier Kaninchen war durch chemische Analyse Glykogen nicht nachzuweisen, bei der Färbung mit Karmin nach Best ergab sich ebenfalls die Abwesenheit von Glykogen. Danach verschwindet bei der Trichinose auch in den Nieren das Glykogen.

Chemische Zusammensetzung des Fettgewebes.

Eine stark trichinöse Katze, deren Muskulatur außerordentlich reduziert war, zeigte bei der Sektion auffallend hohen Fettgehalt zwischen den Muskeln. Das Fettgewebe wurde sorgfältig herauspräpariert und analysiert. Hierbei wurden folgende Werte erhalten:

Wasser und bei 100° flüchtige Stoffe	20,71 %
Gesamtfett (Ätherextrakt)	76,19 %
Bindegewebe	2,367 %
Mineralstoffe	0,734 %

Die Zerlegung des verseiften Fettes ergab:

Fettsäuren (fest, kristallinisch)	65,43 %
Glyzerin	6,91 %
Unverseifbares (Cholesterin und verwandte Stoffe)	1,42 %
Lezithin (in Azeton Unlösliches)	2,20 %

1) Aus dem Stickstoffgehalt berechnet in der Annahme, daß die Stickstoffsubstanzen (Eiweißstoffe) einen mittleren Stickstoffgehalt von 16% haben.

Verhalten des Blutes.

Während wir über die morphologischen Veränderungen des Blutes bei der Trichinosis durch zahlreiche Untersuchungen eingehend orientiert sind, wissen wir über die chemisch-physikalischen Eigenschaften desselben nichts. Bei den schweren Stoffwechselstörungen trichinöser Tiere dürfen wir aber auch in dieser Hinsicht nachweisbare Änderungen erwarten.

Nach meinen Beobachtungen sind es auch physikalisch-chemische Momente, die für die auffallenden Veränderungen im Blutbild verantwortlich zu machen sind. Prüft man das Blutserum trichinöser Tiere während des Frühstadiums der Einwanderung in die Muskeln, so findet man neben der allgemeinen Ödembildung gewöhnlich beträchtliche Verminderung der festen Bestandteile des Blutes. So zeigte beispielsweise das Serum eines Kaninchens auf der Höhe der Erkrankung (dritte Woche) ein spez. Gew. von nur 1,020 bei 15° C. Bei zwei anderen Tieren betrug dasselbe 1,022 bzw. 1,024. Mehrere Tiere, Kaninchen und Katzen, zeigten vorübergehend stark rotgefärbtes Serum, eine Erscheinung, die wohl sicherlich nicht ohne weiteres auf hämolytisch wirkende toxische Stoffe, sondern auf die in diesem Stadium bestehende Hydrämie bezogen werden muß. Das Serum hatte keine hämolytische Wirkung auf normale Erythrocyten von Kaninchen, Hunden und Katzen. Kommt es aber im weiteren Verlaufe der Krankheit zu verstärktem Zerfall der Muskelsubstanz, so lassen sich oft gerade entgegengesetzte Veränderungen feststellen. Eine schwer trichinöse Katze wurde am 20. Tage nach der Infektion getötet. Die Untersuchung des Blutes ließ starke Eosinophilie und Leukocytose erkennen, Spez. Gew. des Serums bei 15° 1,0330. Ein Teil des defibrinierten Blutes wurde zentrifugiert, und die Blutkörperchen mit 0,85%iger Kochsalzlösung gewaschen. Hierbei trat sofort partielle Hämolyse ein. Der Versuch wurde mit frisch bereiteten Kochsalzlösungen von verschiedenem Salzgehalt wiederholt. Alle Lösungen von 0,6 bis 0,95% wirkten hämolytisch. Erst bei einer Konzentration von 1% Kochsalz an zeigte sich innerhalb zwei Tagen keine Hämolyse.

Nach 24stündigem Stehen war in 0,85%iger Kochsalzlösung starke Hämolyse, auch war bei Verwendung von Ringerlösung teilweise Hämolyse zu beobachten.

Es bestand demnach eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Salzlösungen, die normalerweise Blutkörperchen

gegenüber isotonisch sind. Auf eine physikalische Veränderung der Erythrocyten ließ auch ihr sonstiges Verhalten schließen. Sie klebten fest aneinander und an den Wandungen der Gefäße.

Eine weitere sehr auffallende Beobachtung machte ich bei der Dialyse des Blutserums eines schwer trichinösen Kaninchens. Das frisch entnommene Blut war nach Entfernung von Fibrin, durch Zentrifugieren von den körperlichen Elementen befreit und das gewonnene Serum sofort unter Toluolzusatz der Dialyse unterworfen worden. Am nächsten Tage war die Innenflüssigkeit zu einer Gallerte umgewandelt, die mit einer glitzernden Kristallhaut, die anscheinend aus Kreatin bestand, bedeckt war. Die Außenflüssigkeit hatte deutlichen Amingeruch. Die Gallerte ging beim Vermischen mit der Außenflüssigkeit nur zum Teil wieder in Lösung. Vielleicht handelte es sich hierbei um leicht gerinnbare, in das Blutserum übergetretene Muskeleiweißarten. Bei der geringen Menge konnte nicht festgestellt werden, ob eines der bekannten Muskelglobuline[1]) vorlag.

Das Blutserum trichinöser Kaninchen und Katzen zeigte wiederholt einen auffallend hohen Gehalt an Nukleoproteiden, d. h. koagulierbaren, durch verdünnte Salzsäure fällbaren phosphorsäurereichen Verbindungen, die nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure die Reaktionen von Purinbasen (Silberfällung, Diazoreaktion usw.) gaben. In der Asche dieser Niederschläge wurden neben viel Phosphorsäure regelmäßig Spuren von Eisen nachgewiesen. Auch im Dialysat des Serums wurden bei trichinösen Tieren durch Essigsäure weit stärkere Niederschläge erhalten als bei Serum von normalen Kontrolltieren.

Während normales Serum keine oder jedenfalls sehr geringe Mengen von Albumosen oder ähnlichen nicht koagulierbaren Eiweißabbauprodukten enthält, zeigte das Serum schwer trichinöser Tiere von der 2.—6. Woche nach der Infektion des öfteren starke Albumosenreaktion. Bei der Sättigung des dialysierten Serums mit Chlornatrium, Magnesiumsulfat, Zinksulfat wurden erhebliche Fällungen erhalten, die Biuretreaktion gaben. In vielen Fällen war auch die Diazoreaktion des Dialysates aus Blutserum stark positiv, auch das alkoholische Extrakt des Serums trichinöser Hunde zeigte diese Reaktion sehr deutlich.

---

1) O. von Fürth, Über die Eiweißkörper des Muskelplasmas. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 36, 231 (1895); W. Heubner, Mytolin, ein Eiweißkörper aus Muskeln. Ebenda 53, 302 (1905).

Veränderungen des Harns.

Die Zusammensetzung des Harns erfährt im Verlaufe der Trichinosis weitgehende Veränderungen. Nach meinen Beobachtungen verringerte sich bei jeder schweren Infektion seine Menge; diese Abnahme ist nicht durch Nierenschädigung, sondern durch die starke Wasserretention in den Geweben, besonders in den Muskeln (vgl. S. 171) bedingt. Außerdem geht damit, manchmal nach vorübergehender Verringerung, eine gesteigerte Ausscheidung von Kreatinin und Purinbasen einher, wie ich in Gemeinschaft mit H. Groll (vgl. folgende Arbeit S. 214) nachgewiesen habe. Wie beim Menschen ließ sich auch bei Katzen und Hunden starke Diazoreaktion feststellen. Der Harn dieser Tiere enthielt fast regelmäßig Fleischmilchsäure, die durch Überführung in das Zinksalz isoliert und identifiziert werden konnte. In quantitativen Versuchen wurde ermittelt, daß bei der Katze in den ersten Wochen der Muskeltrichinosis der Gehalt des Harns an Ammoniak, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen und an flüchtigen Fettsäuren vermehrt ist. Auch die Reaktionen auf Indikan und Phenol fallen weit stärker aus als beim normalen Harn.

Die Reduktionskraft des Harnes, gemessen durch Titration mit Kaliumpermanganat und Methylenblau nach Rosin[1]), zeigte sich nicht wesentlich verändert.

Der Harn einer Katze war zur Vornahme von Stoffwechseluntersuchungen sieben Wochen lang gesammelt worden. Die Änderung der Stickstoffverteilung infolge der trichinösen Infektion ergibt sich aus folgender Zusammenstellung.

Tabelle 6.

	Harn der gesunden Katze Spez. Gew. 1,022 Gesamtstickstoff 2,43%	Harn der Katze in der 5. Krankheitswoche Spez. Gew. 1,063 Gesamtstickstoff 6,79%
	100 Teile Stickstoff enthalten:	
Harnstoff-N	83,54	72,16
Kolloidaler N	1,03	0,91
Durch Phosphorwolframsäure fällbar. N	6,33	19,58
Ammoniak-N	5,76	12,37
Aminosäure-N	3,52	5,26
Purinbasen-N	0.029	0,077
Kreatinin-N	0,411	1,170

1) Zitiert nach C. Neuberg, Der Harn. Berlin 1911, S. 38.

Der in der dritten bis sechsten Woche ausgeschiedene Harn dieser Katze war manchmal so konzentriert, daß sich an den Wandungen des Sammelgefäßes eisblumenähnliche Kristallisationen bildeten. Beim Ansäuern mit konzentrierter Salpetersäure erstarrte der Harn zu einem Kristallbrei von Harnstoffnitrat, der durch die gleichzeitige starke Indigobildung vorübergehend tiefdunkelblau gefärbt war. Auch nach Zusatz von gesättigter Oxalsäurelösung zum Harn schossen innerhalb einiger Minuten zentimeterlange Harnstoffoxalatkristalle an.

II. Toxikologischer Teil.

1. Äußere Krankheitserscheinungen bei der Trichinosis.

Das Krankheitsbild der Trichinosis beim Menschen setzt sich im wesentlichen aus folgenden äußerlich erkennbaren Symptomen[1]) zusammen: Schwere Störung des Allgemeinbefindens, Fieber und Schweißausbrüche, von seiten des Magen- und Darmtraktus Erbrechen, Durchfälle oder Verstopfung, Störungen der Muskeltätigkeit, Schwellung, Härte und Steifigkeit der Muskeln, Fehlen der Sehnenreflexe, Darm- und Nasenblutungen, Ekchymosen der Schleimhäute, Ödeme und mannigfaltige Hauterkrankungen, von seiten der Respirationsorgane Katarrhe, Bronchitiden, Pneumonien und asthmatische Beschwerden.

In der umfangreichen Trichinosisliteratur finden wir nur außerordentlich spärliche Angaben über die äußeren Krankheitserscheinungen bei Tieren.

Nach den Angaben der meisten Autoren verläuft die Trichinosis bei Tieren im allgemeinen ohne charakteristische Krankheitszeichen, nur bei sehr starker Infektion bei Schweinen wurden ähnliche Magen-Darm- und Muskelerscheinungen wie beim Menschen beobachtet. Ratten sterben nach Stäubli[2]) häufig schon in den ersten Tagen der Infektion, und Meerschweinchen magern nach zwei bis drei Wochen sehr erheblich ab. Nach Ansicht des genannten Autoren zeigt die Ratte eine besondere Empfindlichkeit gegen das Blutgift der Trichine; diese Erscheinung dürfte jedoch nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen hier nicht als eine spezifische Empfänglichkeit gegen das Trichinengift, sondern lediglich als Folge der geringen Körpergröße dieses gefräßigen Tieres im Vergleich mit der großen

1) Vgl. O. Seifert im klin.-therapeut. Teil des Handbuches von M. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen, 4. Aufl., Würzburg 1908, S. 553.

2) Vgl. Stäubli a. a. O. S. 201.

Zahl der eingedrungenen Trichinen aufzufassen sein. Ähnliche Verhältnisse liegen beim Meerschweinchen vor. Bei dem gegenseitigen Größenverhältnis von Wirt und Parasiten werden die Wirkungen der Parasitengifte und der Muskelzerfallsprodukte ganz naturgemäß weit intensiver auftreten als bei größeren Versuchstieren.

Zur Ergänzung unserer Kenntnisse über das Verhalten trichinöser Tiere gebe ich im folgenden kurz einige meiner Beobachtungen wieder.

Versuch 1.

Hund: Ein 10 kg schwerer Hund erhielt am 1. XII. 11 180 g frisches trichiniges Schweinefleisch. Nach fünf Tagen schwere Durchfälle und beginnende Steifheit besonders der hinteren Extremitäten. Erschwerter Gang, das Tier fällt nach wenigen Schritten um. Vom achten Tag an liegt es den ganzen Tag, die hinteren Beine sind völlig gebrauchsunfähig, Nahrungsaufnahme wird dauernd verweigert. Fütterung durch die Schlundsonde mit warmer Milch, die wiederholt erbrochen wird. Am zwölften Tag beständig Muskelzuckungen am ganzen Körper, besonders stark an den Extremitätenenden und den Augen. Durchfälle und Muskelsteifigkeit nehmen noch bis zum 14. Tag zu. Exitus am 14. XII. 11.

Sektion: Allgemeine schwere Muskeltrichinosis, Trichinen zum Teil schon eingerollt, aber noch keine Kapselbildung. Hämorrhagische Gastroenteritis.

Versuch 2.

Ein anderer Hund von 14 kg Körpergewicht erhielt am 23. VI. 12 500 g schwach trichinöses Schweinefleisch. Schon nach 24 Stunden Ermüdungssymptome, nach zwei Tagen Verstopfung, nach einer Woche leichte Durchfälle, die fast sechs Wochen bestehen. Appetit in der zweiten Woche vermindert. Ermüdungserscheinungen und Schlafsucht dauern bis etwa zum 13. Tag an. Eine besonders schwere Muskelerkrankung war nicht festzustellen. Nach sieben Wochen keinerlei äußerlich erkennbare Krankheitserscheinungen mehr. Das Tier mußte aus äußeren Gründen in der siebenten Woche (am 7. VIII. 12) getötet werden.

Sektion: Leichte Muskeltrichinosis.

Versuch 3.

Katzen: Eine Katze von 3,18 kg fraß am 23. VI. 12 75 g schwach trichinöses Schweinefleisch. Innerhalb von zehn Tagen keine auffallenden Symptome. Nochmalige Infektion am 6. VII. 12. Am folgenden Tag Erbrechen, verringerter Appetit; Durchfälle, die vier Tage dauern. Das Tier ist viel bösartiger und gereizter als vorher, Beteiligung der Muskulatur an den Krankheitserscheinungen schwach.

Versuch 4.

Eine andere Katze von 2,65 kg erhielt am 6. II. 12 100 g sehr stark trichinöses Kaninchenfleisch. Am folgenden Tag Appetitlosigkeit, Erbrechen, große Empfindlichkeit gegen Berührung. Nach drei Tagen

häufige Durchfälle. Das Tier schläft hierauf zwei Wochen lang fast ununterbrochen, in der vierten Woche beginnt langsam allgemeine Besserung, die Trägheit nimmt allmählich ab, das Tier geht wieder munter umher, nur die Durchfälle dauern noch an.

Gewichtsabnahme in fünf Wochen 550 g. Drei Monate nach der Infektion (9. V. 12) wird das anscheinend wieder durchaus gesunde, aber abgemagerte Tier getötet. Sektion: Außerordentlich schwere Trichinosis, Muskulatur stark zerfallen.

Versuch 5.

Kaninchen: Vier Kaninchen wurden am 18. XII. 11 infiziert.

Tier I, das 5 g trichinöses Rattenfleisch erhielt, zeigte keinerlei Krankheitserscheinungen und lebte noch nach acht Monaten.

Tier II, das 20 g jungtrichinöses Schweinefleisch erhielt, starb nach sechs Wochen. Von der dritten Woche ab verringerte Freßlust, sonst keine Erscheinungen. Sektion: Muskeltrichinosis mittleren Grades. Kapseln bereits vorhanden.

Tier III erhielt eine Mischung aus 10 g Schweinefleisch (wie Tier II) und 10 g jungtrichinöses Hundefleisch. Starb bereits am 15. I. 12, also in der vierten Woche. Zeigte bald starke Abmagerung und Schwäche. Sektion: Doppelseitige Pneumonie, außerordentlich starke Trichinosis mit Muskelzerfall. Blutaustritte im Darm, in der Leber und Milz.

Tier IV, das 20 g stark trichinöses Hundefleisch erhielt, zeigte keinerlei Krankheitserscheinungen und überlebte die Infektion.

Zwei weitere Kaninchen wurden am 26. X. 12 mit je 100 g stark trichinösem Schweinefleisch gefüttert. Nach zwei Wochen zeigten beide schwerste Ermüdungserscheinungen und lagen meistens auf dem Bauch mit weit ausgestreckten Beinen oder auf der Seite in ganz unnatürlichen Stellungen im Käfig. Die Freßlust nahm langsam ab. Am 16. XI. 12 wurde das eine Tier getötet, das zweite starb am folgenden Tag (17. XI. 12) ganz plötzlich während der Nahrungsaufnahme.

Versuch 6.

Meerschweinchen: Die Tiere zeigten außer starker Abmagerung kein besonders auffallendes Verhalten.

Zwei Tiere, die gleichzeitig am 30. XI. 11 mit etwa 5 g trichinösem Rattenfleisch gefüttert wurden, starben auch am gleichen Tage (29. XII. 11) in der fünften Woche. Bei der Sektion zeigten sich in der Muskulatur, der Leber, den Nieren und im Peritoneum Blutaustritte.

Die geschilderten Versuche lassen also deutlich erkennen, daß die Trichinosis auch bei Tieren zu ähnlichen äußeren Krankheitserscheinungen führen kann wie beim Menschen. Besonders ausgeprägt ist die Ähnlichkeit bei Hunden, weniger bei Katzen. Jedenfalls besteht kein Grund zur Annahme von prinzipiellen Unterschieden im Verlaufe dieser Infektionskrankheit bei höheren Säugetieren. Wahrscheinlich ist aber die Empfindlichkeit gegen die Folgen der trichinösen Infektion beim Menschen eine unverhältnismäßig große.

2. Wirkungen einiger Bestandteile trichinöser Muskeln.

a) Die lokalreizenden Substanzen des trichinösen Muskels.

Trichinenkranke Personen klagen häufig über außerordentlich starke Schmerzen. Es war daher naheliegend, die Bildung lokal sensibel reizender Stoffe durch die Parasiten als Ursache ins Auge zu fassen. Aus diesem Grunde habe ich sehr stark trichinöse Muskeln durch Auspressen, Extrahieren mit Wasser, Säuren, Alkalien, Alkohol, Äther, Destillation bei saurer und alkalischer Reaktion, Dialyse, Ausfällung der Purine, Bleifällung, Phosphorwolframsäure usw. in ihre Bestandteile zerlegt, um diese bei verschiedenen Tierarten, am Kaninchenauge, am ganzen Frosch, durch Einverleibung in den Magen von Hunden und Katzen und durch subkutane Injektion auf ihre lokale Wirkung zu prüfen.

Hierbei ergab sich, daß sowohl unter den flüchtigen sauren Destillationsprodukten, als auch unter den nichtflüchtigen Muskelbestandteilen basischer Natur solche Stoffe vorhanden sind. Unter den durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen sind lokal reizende Gifte, die am Kaninchenauge Konjunktivitis erzeugten und nach der subkutanen Injektion beim Hund und bei der Katze Schmerzäußerungen hervorriefen. Ich habe wiederholt nach Einträufelung gegen empfindliches Lackmuspapier neutral reagierender Flüssigkeiten in den Bindehautsack von Versuchstieren intensive Entzündungserscheinungen mit Rötung, Schwellung, Gefäßerweiterung und starker Sekretion beobachtet. Zweifellos spielt hierbei außer der Tierart auch die individuelle Empfindlichkeit eine Rolle, wie aus den Ergebnissen des folgenden Versuches deutlich hervorgeht.

Versuch 7.

Der alkoholische Auszug stark trichinöser Katzenmuskeln wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Soda genau neutralisiert.

Von der Lösung wurden je fünf Tropfen drei Hunden, drei Katzen und drei Kaninchen in den Konjunktivalsack gebracht. Nur ein Hund zeigte Rötung der Conjunctiva und geringe Lidschwellung. Zwei Katzen reagierten mit sehr heftigem, über eine Stunde andauerndem Niesen, während sich keine besonderen Reizerscheinungen am Auge feststellen ließen. Dagegen wischten alle drei Kaninchen nach der Einträufelung energisch Augen und Nase und zeigten schnell auftretende mehrstündige Reizungssymptome mit Rötung und Chemosis der Bindehaut.

Nach der Einverleibung von stark trichinösem Fleisch in den Magen zeigten Kaninchen und Hunde in den ersten Stunden keine

auffallenden Erscheinungen. Katzen erbrachen schon nach Mengen von 10 bis 20 g trichinösem Fleisch von Schweinen und Kaninchen. Hunde erwiesen sich nur zum Teil empfindlich.

Um nun weiter festzustellen, ob das Erbrechen bei Katzen ausschließlich durch lebende Trichinen verursacht wird, verfütterte ich an aufeinanderfolgenden Tagen Extrakte, die durch Ausziehen von trichinösem Fleisch mit Alkohol und durch Auskochen mit Wasser hergestellt waren. Zum Vergleich wurden auch Extrakte aus normalem Fleisch einverleibt.

Versuch 8.

Fütterungsversuche an Katzen.

Verfütterung von					
Extrakt aus trichin. Kaninchenfleisch			normalem Kaninchen-Fleischextrakt		
Katze 2,7 kg	Menge	Erscheinungen	Katze 2,45 kg	Menge	Erscheinungen
»	1 g wäss. Extr.	—	»	1 g wäss. Extr.	—
»	2 g wäss. Extr.	Erbrechen	»	2 g wäss. Extr.	—
»	3 g alkohol. Extr.	Erbrechen und 2 Tage lang Durchfälle	»	3 g alkohol. Extr.	Erbrechen, keine Durchfälle
»	3 g wäss. Extr.	Erbrechen	»	3 g wäss. Extr.	—
»	5 g wäss. Extr.	Erbrechen und mehrtägige Durchfälle	»	5 g wäss. Extr.	—

Versuch 9.

Fütterungsversuche an Hunden.

Zwei Hunde von 7,1 kg und 9 kg Körpergewicht erhielten wiederholt Extrakte aus stark trichinösen Kaninchenmuskeln. Von beiden Tieren reagierte der Hund von 9 kg regelmäßig mit Erbrechen und Durchfällen, sobald ihm größere Mengen als 2,5 g Extrakt, das auf Brot gestrichen oder in etwa 50—100 ccm Wasser gelöst war, in den Magen gegeben wurden. Auffallend war bei diesem Hund auch neben großer Mattigkeit die etwa nach einer Stunde auftretende Vertiefung der Respiration.

Zusammenfassend läßt sich über das Ergebnis dieser Untersuchungen sagen, daß zweifellos außer den durch die Anwesenheit

der Trichinen im Muskel und Darm bedingten Schädigungen noch gewisse Giftwirkungen für die Erklärung der starken Reizerscheinungen bei trichinös infizierten Menschen und Tieren herangezogen werden müssen. Im trichinösen Muskel sind jedenfalls lokal stark reizende Substanzen, sowohl saurer und neutraler als auch basischer Natur enthalten, unter denen zunächst freie Säuren (flüchtige Fettsäuren, Milchsäure) und wahrscheinlich den Purinbasen nahestehende Stoffe in Betracht kommen. Die lokalen Wirkungen dieser letztgenannten Substanzen sind hinreichend bekannt, ich erinnere nur an die schwere Gastroenteritis, die nach Einverleibung mancher Purinderivate[1]), besonders nach Adenin, auch Theophyllin, beobachtet worden sind. Auch die noch wenig bekannten Fleischbasen[2]) können unter Umständen schwere Magenstörungen und lokale Reizerscheinungen in den Geweben bewirken.

Ob diese lokalen Reizwirkungen nur auf die schon physiologischerweise im Muskel vorhandenen Substanzen oder vielleicht auch auf andere durch pathologische Vorgänge entstandene Gifte zurückzuführen sind, läßt sich vorerst mit Sicherheit nicht feststellen. Die Vermehrung der freien Säuren und der basischen Extraktivstoffe des Muskels, über die ich im chemischen Teil (vgl. S. 170) berichtet habe, sprechen jedenfalls für eine Vermehrung des Gehaltes des trichinös infizierten Muskels an solchen lokalen Reizstoffen. Neben der Wirkung chemischer Substanzen sind schließlich noch zu berücksichtigen physikalische Störungen im ödematösen Muskel, wie z. B. Änderungen in der Isotonie der Gewebsflüssigkeit, durch welche Erregungszustände sensibler Nerven herbeigeführt werden können.

b) Über die bei der Trichinosis gebildeten Muskelgifte.

Die Fütterungsversuche ergaben mit Sicherheit, daß im trichinösen Fleisch giftige Stoffe enthalten sind. Es wurden daher auch die Wirkungen von Substanzen aus trichinösen Muskeln bei verschiedenen Tieren nach subkutaner und intravenöser Injektion genauer untersucht.

Versuch 10. Kaninchen.

Kaninchen zeigten im allgemeinen weder nach subkutaner noch nach intravenöser Injektion von Extrakten aus trichinösem Material besonders

1) O. Minkowski, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **41**, 375 (1898).

2) Fr. Kutscher und A. Lohmann, Die physiologische Wirkung von einigen aus Rindermuskeln gewonnenen organischen Basen. Pflügers Arch. **114**, 553 (1906).

auffallende Erscheinungen. In einigen Fällen wurde leichte lokale Reizung an der Injektionsstelle und Andeutung von »Steifbeinigkeit« beobachtet.

Versuch 11. Katzen.

Stark trichinöses Katzenfleisch wurde zerkleinert und mit 0,85 % Kochsalzlösung ausgezogen. Der erhaltene Auszug wurde 5 Tage lang unter Toluolzusatz dialysiert.

Eine Katze von 2 kg Körpergewicht erhielt 10 ccm der Außenflüssigkeit, entsprechend 100 g frischem Fleisch, subkutan injiziert. Nach der Injektion schreit das Tier wiederholt, zeigt aber weiter keine auffallenden Symptome.

Dieselbe Katze erhält am folgenden Tage 10 ccm der filtrierten Innenflüssigkeit subkutan. Das Tier wimmert nach der Injektion etwa 1 Stunde lang leise, schnuppert dauernd an den Pfoten (Parästhesien?), leckt viel an diesen, krümmt die Vorderpfoten eigentümlich und setzt sich sehr vorsichtig nieder (Muskelwirkung?). Anzeichen von Kolik. Nach 2 Stunden heftige Durchfälle. Respiration verlangsamt und dyspnoisch.

Die Wirkung auf die Muskulatur zeigte sich auch nach subkutaner Injektion der in Alkohol löslichen Stoffe aus trichinösem Katzenmuskel. Eine halbe Stunde nach Injektion alkalischer wässeriger Lösungen traten bei zwei Katzen charakteristische Gehstörungen (ataxieähnliche Symptome) auf.

Versuch 12.

Fox, weiß, 6,5 kg.

Das Fleisch eines an schwerer Trichinosis zugrunde gegangenen Hundes (Versuch 1) wurde sofort zerkleinert und hiervon 100 g mit der gleichen Menge destillierten Wassers verrieben. 10 ccm der abfiltrierten Flüssigkeit wurden dem Versuchstier subkutan in die Bauchgegend injiziert. Nach 15 Minuten zittert und zuckt das Tier wiederholt, zeigt eigenartige Steifigkeit der Beine und ataktischen Gang; zeitweise steht es hilflos mit gespreizten Beinen und gesenktem Kopf im Käfig.

Beim Versuch sich zu setzen, verharren die hinteren Extremitäten in halber Beugestellung und dann stellt sich das Tier wieder auf. Dies wiederholt sich etwa fünf- bis sechsmal, indem das Tier, wie erstaunt, nach seiner hinteren Körperhälfte hinsieht. Erst nach mehrfachen Versuchen werden die »Setzschwierigkeiten« überwunden, indem sich das Tier unter Anlehnen an die Wand schnell niederfallen läßt. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden. Das Niedersitzen gelingt jedesmal erst nach wiederholten Versuchen.

Versuch 13.

Hund, gelb, 9 kg.

Subkutane Injektion von 10 ccm der durch Auskochen von trichinösem Hundefleisch mit gleichen Teilen Wasser erhaltenen Flüssigkeit.

Nach $^1/_4$ Stunde eigentümliche Beinstellungen, »Setzschwierigkeiten« wie beim vorigen Versuch. Nachdem sich das Tier endlich ge-

legt hat, vermeidet es jede Bewegung und ist kaum mehr von seinem Platz zu bringen. Es macht einen »bleischweren« Eindruck.

Versuch 14.

Hund, 9,0 kg, wie vorher.

Subkutane Injektion von 25 ccm frischem, ungekochtem, rotgefärbten Muskelpreß-Saft aus stark trichinösen Hundemuskeln.

Etwa $1/2$ Stunde nach der Injektion ausgesprochene Ermüdungserscheinungen. Das Tier liegt stundenlang regungslos und läßt sich zu keiner Bewegung veranlassen.

Nach 4 Tagen wurde es tot aufgefunden.

Die Sektion ergab Gastroenteritis mit Blutaustritten im oberen Dünndarm.

Versuch 15.

Fox, braun, 11 kg.

30 g trichinöses Hundefleisch wurde mit Alkohol extrahiert, der Auszug eingedampft und der Rückstand in 5 ccm Wasser aufgenommen. Die trübe Flüssigkeit wurde in die Brustgegend injiziert. Nach $1/4$ Stunde steht das Tier steifbeinig und regungslos im Käfig. Herzstoß unregelmäßig, zwischen den Rippen deutlich sichtbar (Puls 100—110). Nach $1/2$ Stunde zeigen sich Bewegungsstörungen der Extremitäten (Muskelwirkung?).

Am anderen Tag wieder normales Verhalten und leichte Beweglichkeit wie vorher.

Versuch 16. Frösche.

Das alkoholische Extrakt aus trichinösem Hundefleisch wurde mit Soda neutralisiert, eingedampft und der Rückstand in Wasser gleichmäßig verteilt. Je 1 ccm der wässerigen Lösung, entsprechend 10 g Fleisch, wurde Eskulenten und Temporarien in den Rückenlymphsack injiziert. Keine deutliche Wirkung.

Nach Injektion von 2 ccm (20 g Fleisch) kurzdauernde Reizerscheinungen, dann beginnende Lähmung, Verlangsamung der Herztätigkeit (nach 15 Minuten Puls 20 und weniger). Andeutung von gesteigerter Reflexerregbarkeit und leichten Krämpfen, aber kein ausgebildeter Tetanus. Auf Kneifen folgten sehr langsame Fluchtbewegungen. Am folgenden Tag gesteigerte Reflexerregbarkeit.

Wässerige Auskochungen von trichinösem Hundefleisch verursachten bei Fröschen je nach der Dosis erhöhte Reflexerregbarkeit und darauffolgend Lähmungserscheinungen. Die Muskelerregbarkeit war vorübergehend stark herabgesetzt. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit blieb oft mehrere Tage bestehen.

Größere Extraktmengen entsprechend 5—20 g Fleisch, bewirkten bald schwere Lähmungserscheinungen und Tod.

Die auffallendste Erscheinung besteht auch bei Fröschen in typischen **Bewegungsstörungen.** Die Bewegungen werden bald er-

schwert und ungeschickt. Die Sprünge erfolgen meist nur langsam, auch nach sehr starken Reizen (Kneifen usw.), sind anfangs unbeholfen und werden erst allmählich höher und geschickter. Sehr bald tritt dann ein Zustand höchster Erschöpfung ein, in dem die Tiere lange Zeit in jeder Lage verharren. Die Beine werden bei der Fortbewegung mühsam nachgeschleppt und können nicht mehr angezogen werden.



Fig. 1.

Daneben tritt eine sehr charakteristische Störung in den Funktionen der Körpermuskulatur ein, die man als »katatonische Starre« bezeichnen kann. In diesem Zustand kann man die Frösche aufrecht setzen, auf den Kopf stellen und in andere ganz absonderliche Stellungen und Lagen (vgl. Fig. 1 und 2) bringen, in denen sie oft länger als 1 Stunde verbleiben. Die Bilder erinnern stark an die sogenannten Katatonie (»flexibilitas cerea«) der menschlichen Pathologie.



Fig. 2.

Während dieses Zustandes ist aber die Fähigkeit, willkürliche Bewegungen auszuführen, noch vollkommen erhalten. Auf genügend starke Reize erfolgen normale Fluchtversuche und mehr oder weniger geschickte Sprünge.

Die beschriebenen Vergiftungssymptome lassen sich auch mehr oder weniger deutlich mit Extrakten aus trichinösen Muskeln von Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Schweinen hervorrufen.

Bei den Versuchen zur Isolierung der die Muskelstarre hervorrufenden Verbindungen ließ sich folgendes ermitteln.

Durch Dialyse und Erhitzen der Extrakte wurde die Wirkung an Fröschen deutlich abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Die wirksamen Substanzen gehen zum Teil in Alkohol über und werden durch Alkaloidfällungsmittel, wie Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, Quecksilberchlorid, sowie auch durch Bleiessig und Ammoniak, Silbernitrat, aus ihren Lösungen niedergeschlagen und geben mit Diazobenzol-

sulfosäure, bzw. mit Sulfanilsäure und Nitrit intensive Rotfärbung. Da die charakteristischen pharmakologischen und chemischen Eigenschaften an Purinbasen denken ließen, isolierte ich diese aus trichinösen Muskeln verschiedener Herkunft und zerlegte das Basengemisch, soweit möglich, in seine Bestandteile[1]). Hierbei konnten bei Verarbeitung fast der gesamten Muskulatur eines Hundes mit Sicherheit Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin isoliert und chemisch charakterisiert werden.

Die Purinbasengemische aus den Muskeln trichinöser Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden bewirkten nach Injektion bei Fröschen ähnliche Muskelerscheinungen, wie sie nach Injektion der Muskelextrakte beobachtet wurden. Ebenso wirkten auch die Purinbasen aus dem Harn, dem Blut und der Leber trichinöser Hunde, Kaninchen und Katzen.

Mit Rücksicht auf das Vorkommen der genannten Basen in normalen Muskeln prüfte ich die Wirkungen normaler Muskelextrakte und einzelner Bestandteile an Fröschen und höheren Tieren. Auch die Auszüge aus normalen Muskeln zeigen Wirkungen, die deutlich an manche bei Prüfung trichinösen Materials beobachtete Erscheinungen erinnern. Die wesentlicheren Resultate sind in der folgenden vergleichenden Zusammenstellung wiedergegeben.

Bei Beurteilung der in Tabelle Nr. 7 mitgeteilten Beobachtungen ist zunächst zu berücksichtigen, daß es sich bei den geprüften Purinen zum Teil um außerordentlich schwer lösliche Substanzen handelt, so ist z. B. die Löslichkeit des Hypoxanthins in Wasser 1 : 300, des Adenins 1 : 1086 (Adeninchlorhydrat 1 : 41,9), des Xanthins 1 : 14150, während Guanin in Wasser praktisch unlöslich ist. Im Muskel sind die Purine aber nur zum Teil frei, zum größten Teil hingegen chemisch gebunden vorhanden und ihre Löslichkeitsverhältnisse in dem kompliziert zusammengesetzten kolloidalen System des Muskels gar nicht zu übersehen. Immerhin ergibt sich zweifellos ein gewisser Zusammenhang der Starre erzeugenden Wirkung trichinöser Muskeln mit der bekannten Muskelwirkung mancher Purine, speziell also der pharmakologischen Gruppe des Koffeins.

In weiterer Verfolgung dieser Beobachtungen stellte ich eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen über Puringehalt[2]) und Giftigkeit normaler und trichinöser Muskeln, sowie auch anderer Organe (Blut, Serum, Harn, Leber Knochenmark, Körper-

1) Hoppe-Seyler-Thierfelder, Chemische Analyse, 8. Aufl., S. 767, Berlin 1909. — C. Neuberg, Der Harn, S. 711, Berlin 1911.

2) Vgl. S. 172.

Tabelle 7.

Wirkung einiger Muskelbestandteile und verwandter Substanzen nach subkutaner Injektion in den Rückenlymphsack von Fröschen (30—35 g Körpergewicht).

Substanz	Menge g	Froschart	Wirkung
Guanin	0,01	Escul.	Gesteigerte R.E.[1]), sehr geringe Muskelwirkung.
	0,03	»	» » » » »
	0,05	»	» » » » »
	0,01	Tempor.	Nach 15 Min. gesteigerte R.E., nach 1 Stunde deutliche Ermüdung. Nach 4 Tagen ödematös, Rückenlage dauernd ertragen, Tod.
	0,05	»	Anfangs gesteig. R.E., nach 1 Stunde krötenartige, schwerfällige Bewegungen. Am 2. Tage stärkste Erschöpfung nach wenig Sprüngen, vordere Extremitäten völlig bewegungslos, schleppen beim Springen nach. Am 3. Tage bleibt das Tier schon nach einem oder zwei unbeholfenen Sprüngen regungslos auf dem Rücken liegen. Injektionsstelle entzündet und durch Gefäßerweiterung rot gefärbt.
Adenin HCl-Salz	0,01	Escul.	Gesteigerte R.E.; innerhalb 8 Stunden keine deutliche Muskelwirkung.
	0,01	Tempor.	Nach 30 Min. beginnende Muskelstarre und »Katatonie«. Muskelwirkung noch am 10. Tage vorhanden. Springt nur auf sehr starke Reize, zieht die Beine hoch über dem Rücken zusammen. Bewegungen steif und ungeschickt, krötenartig.
Xanthin	0,03	»	Sofort nach der Injektion gesteigerte R.E., die noch am 4. Tage sehr deutlich ist.
	0,05	»	Keine deutliche Muskelwirkung.
	0,10	Escul.	Keine deutlich gesteigerte R.E. und keine Muskelstarre.
Hypoxanthin	0,01	Tempor.	Deutliche Muskelstarre nach 45 Min. Nach fünf bis zehn kräftigen Sprüngen wird bald ein Bein wie gelähmt nachgeschleppt, hierauf schwere Ermüdung; kann nach starken Reizen nicht mehr springen. Am folgenden Tage wieder normale Bewegungen.
Paraxanthin	0,01	»	Sofort gesteig. R.E.; nach 30 Min. Muskelstarre, nach 90 Min. Tod.
	0,01	»	Nach 60 Min. ist das ganze Tier steif u. »bretthart«, nach 120 Min. Tod, diastolischer Herzstillstand.

1) R.E. = Reflexerregbarkeit.

Fortsetzung von Tabelle 7.

Substanz	Menge g	Froschart	Wirkung
Harnsäure	0,05	Tempor.	Gesteigerte R.E. mehrere Stunden lang, keine Muskelwirkung.
Harnsaures Na	0,01	»	Nur gesteig. R.E., keine deutl. Muskelwirkung.
Harnstoff	0,05	»	Ohne Wirkung.
	0,10	»	Muskelwirkung angedeutet.
	0,20	»	Springt eigentümlich, breitbeinige Haltung, zieht die Beine hoch über dem Rücken zusammen. Rückenl. w. kurze Zeit vertragen.
Kreatin	0,01	»	Springt sehr hoch und weit, viel lebhafter wie vorher.
	0,02	»	Nach wenigen kräftigen Sprüngen starke Ermüdung u. Muskelzuckungen in den Hinterbeinen. Geringe »katatonische« Muskelstarre.
Inosit	0,1 bis 0,2	Tempor. und Escul.	Sehr geringe Muskelwirkung, d. ersten Sprünge sind etwas schwerfälliger als bei normalen Fröschen.

fett usw.) an, wobei es sich jedoch bald herausstellte, daß die charakteristische Giftwirkung durchaus nicht immer im direkten Verhältnis zu dem Gehalt der Organe an Purinbasen steht. Es müssen also noch andere Faktoren eine Rolle spielen, die bei den Vergiftungserscheinungen in Betracht zu ziehen sind. Gerade die Extrakte aus besonders stark giftigen trichinösen Muskeln zeigten wiederholt geringere Purin- und auch Kreatinwerte als normale Vergleichsmuskeln. Ich prüfte deshalb die Filtrate von den durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit erhaltenen Purinbasenfällungen[1]) auf Wirksamkeit und fand nach Entfernung des Kupfers mit Schwefelwasserstoff und der schwefligen Säure durch Permanganat alkohollösliche, durch Silbernitrat fällbare Basen, die starke Diazoreaktion und an Fröschen ganz ähnliche Muskelwirkungen wie die Purine zeigten. Endlich unterzog ich auch noch den bei der Auskochung der Muskeln mit verdünnter Schwefelsäure hinterbleibenden unlöslichen, im wesentlichen aus Muskelfasern bestehenden Rückstand. Nach sorgfältigem Auswaschen der Säure wurde derselbe im Vakuum getrocknet und zu einem feinen Pulver zerrieben.

Bringt man geringe Mengen hiervon — etwa 0,05 bis 0,1 g — in den Rückenlymphsack von Fröschen, so zeigen diese zunächst nur schwache Reizerscheinungen. Nach Ablauf von mehreren Stunden,

1) Vgl. S. 169.

oft erst nach einem oder mehreren Tagen entwickeln sich allmählich dieselben Erscheinungen der Muskelstarre wie nach Injektion von Purinen, und die Tiere gehen — manchmal unter starker Ödembildung — zugrunde. Es handelt sich also hier offenbar um eine Bildung pharmakologisch verwandter Stoffe durch langsame Zersetzung der koagulierten Muskeleiweißkörper. Ganz ähnliches beobachtet man, wenn man Muskeleiweiß mit Säuren und Alkalien spaltet und die erhaltenen kolloidalen Substanzen (Nukleoproteide, Acidalbumin, Alkalialbuminate), auf ihre Wirkung an Fröschen prüft. Man darf wohl annehmen, daß es sich hierbei vorwiegend um stickstoffhaltige, ringförmige Spaltprodukte von Muskeleiweiß handelt, da alle wirksamen Substanzen starke Diazoreaktion zeigen. Außer den Purinbasen, Adenin, Guanin, Xanthin usw. reagieren die noch wenig bekannten Pyrimidinbasen, ferner die Verbindungen mit einem Imidazolkern, wie das Histidin und das Karnosin, schließlich auch das Tyrosin und die aromatischen Oxysäuren, mit Diazobenzolsulfosäure unter Bildung von intensiv rot gefärbten Azofarbstoffen[1]). Hierher gehören vielleicht auch die chemisch noch ungenügend erforschten Harnfarbstoffe.

Salzsaures Histidin bewirkte bei Eskulenten und Temporarien in Dosen von 0,01—0,02 g deutliche Ermüdungserscheinungen, von 0,05 g nach vorübergehend gesteigerter Muskelleistung (sehr hohe Sprünge) schwere Muskellähmung. Die Beugung der Hinterbeine erfolgte ruckweise und äußerst mühsam. Am nächsten Tage Erholung. 0,05 g Tyrosin erzeugte keine Muskelstarre, dagegen schwere allgemeine Lähmungserscheinungen, die zuerst an den untätig nachgeschleppten Hinterbeinen zu erkennen waren und zu völliger zentraler Lähmung führten.

Aus den angegebenen Versuchsresultaten können wir mit Sicherheit auf die Anwesenheit von Muskelgiften in trichinösen Muskeln schließen. Unter diesen sind in erster Linie Stoffe aus der pharmakologischen Gruppe des Koffeins, nämlich Purinbasen und diesen Substanzen chemisch und pharmakologisch nahestehende Verbindungen zu nennen.

c) Die Nervengifte des trichinösen Muskels.

Bei genauerer Analyse der Giftwirkung von Extrakten aus trichinösen Muskeln ließ sich an Fröschen neben der Muskelwirkung

1) R. Burian, Diazoaminoverbindungen der Imidazole und der Purinsubstanzen. Ber. Deutsch. Chem. Ges. 37, 696 (1904).

häufig auch eine sehr deutlich ausgesprochene Lähmung der motorischen Nervenendigungen feststellen. Das Fehlen der Reflexe, die Unfähigkeit, sich aus der Rückenlage umzudrehen und die außerordentlich rasche Ermüdbarkeit mußten zum Teil auf Veränderungen in den genannten Organen bezogen werden, doch war die Wirkung im Vergleich zum Kurarin eine viel schwächere und führte meist nicht zu allgemeiner peripherer Lähmung der Versuchstiere, also nicht zu typischer Kurarewirkung.

Bei rhythmischer Reizung der Muskeln und Nerven vergifteter Tiere ließ sich diese leichte Ermüdbarkeit ohne weiteres an der schnellen Abnahme der Zuckungshöhen erkennen. Auch am Nervmuskelpräparat (Ischiadicus-Gastrocnemius) war diese Lähmung nachzuweisen. Beim Versuch nach Cl. Bernard und Kölliker zeigte sich bei noch erhaltener oder wenig herabgesetzter Erregbarkeit des Muskels die motorische Erregbarkeit im nicht unterbundenen Bein nach Reizung vom Nerv aus stark vermindert oder gänzlich aufgehoben.

Die kurarinartige Wirkung ließ sich auch am ganzen Tier ohne Unterbindung nach Freilegung des Ischiadikus und elektrischer Reizung der Nerven erkennen. Während die Muskelerregbarkeit noch erhalten war, fand eine Reizleitung vom Nerven aus nicht mehr oder nur in stark herabgesetztem Maße statt.

Zur Isolierung der kurareartig wirkenden Substanzen des trichinösen Muskels wurden sowohl die zerkleinerte Muskelsubstanz wie auch wässerige und alkoholische Auszüge in verschiedene Anteile zerlegt und auf ihre Wirkung geprüft. Nach mehrtägiger Dialyse des kalten wässerigen Auszuges wurden Innenflüssigkeit und Außenflüssigkeit im Vakuum konzentriert. Letztere zeigte an Froschmuskeln kurareartige Wirkung. Durch Fällung der Auszüge nach den bekannten Methoden (mit Phosphorwolframsäure, Gerbsäure, Bleiazetat, Silbernitrat, Silbernitrat und Baryt, Kupfersulfat und Bisulfit) und durch Ausziehen der Muskeln mit Sodalösung, verdünnter Natronlauge, Salmiaklösung, Essigsäure, Alkohol, Äther wurde eine Reihe von Fraktionen erhalten, bei deren Untersuchung sich mit Sicherheit ergab, daß die Lähmung der motorischen Endplatten durch basische Stoffe bedingt war. Am stärksten wirksam zeigten sich die Fraktionen des Karnosins, Karnitins und besonders des Methylguanidins. Die beiden erstgenannten gaben intensive Diazoreaktion, dagegen nicht die Millonsche Probe. Von einer weiteren Zerlegung und genaueren Charakterisierung der wirksamen Stoffe mußte wegen der geringen Menge des jeweils zur Verfügung stehenden Materials Abstand genommen werden.

Methylierte Guanidine sind unter den Bestandteilen des frischen und besonders auch des faulen Fleisches sowie auch im Harn aufgefunden worden. Man muß wohl annehmen, daß Methylguanidin und seine Verwandten in genetischer Beziehung zum Arginin, Sarkosin und Kreatin (Methylguanidinessigsäure) stehen. Durch hydrolytische Spaltung und schwache Oxydation läßt sich Methylguanidin leicht aus Kreatin gewinnen. Möglicherweise findet die starke Giftwirkung trichinöser Muskeln wenigstens teilweise ihre Erklärung darin, daß der von mir nachgewiesenen Verminderung des Gehaltes an Kreatin eine Vermehrung von Methylguanidin entspricht.

Auch im Harn stark trichinöser Tiere lassen sich kurarinartig wirkende Stoffe nachweisen. Dieselben sind, wie im Muskel, Verbindungen basischer Natur und im alkoholischen Auszug des Trockenrückstandes sowie in der durch Silbernitrat und auch in der durch Phosphorwolframsäure entstehenden Fällung enthalten. Die wirksamen Fraktionen zeigten stets starke Diazoreaktion.

Bei Vergiftung von Fröschen (Eskulenten und Temporarien) traten schon nach 1—2 mg der oben genannten Fraktionen neben fibrillären Muskelzuckungen bald hochgradige Ermüdungserscheinungen ein. Nach wenigen Sprüngen, die nur auf starke Reize erfolgten, zeigten sich die Frösche außerordentlich erschöpft und lagen oft stundenlang wie leblos am Boden. Nach ein bis zwei Tagen trat langsam Erholung ein, doch konnten die Tiere auch dann nur schwierig Sprünge ausführen. Die Streckung der Hinterbeine erfolgte leicht, dagegen konnten dieselben kaum an den Körper angezogen werden und wurden mühsam nachgeschleppt.

Die beschriebenen Giftwirkungen sind zum Teil wenigstens, sicher den genannten Derivaten des Guanidins[1]) zuzuschreiben. Bekanntlich folgt bei der Vergiftung durch diese Stoffe nach anfänglicher Erregung der motorischen Nervenenden im Muskel bald kurarinähnliche Lähmung derselben. Wahrscheinlich handelt es sich um gleichzeitige und vielleicht kombinierte Wirkungen verschiedener giftiger Basen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Guanidinzuckungen durch Kurarin und kurarinartig wirkende Substanzen aufgehoben werden. Nur ausnahmsweise wurden nach Injektion des ganzen Muskelextraktes fibrilläre Zuckungen bei Fröschen beobachtet, dagegen regelmäßig nach Injektion oben genannter Fraktionen.

---

1) H. Fühner, Die periphere Wirkung des Guanidins. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 58, S. 26 (1907).

d) Über die bei der Trichinosis gebildeten »Ermüdungsstoffe«.

Wie bei der menschlichen Trichinosis treten nach den oben beschriebenen Versuchen auch bei der experimentellen Trichinose von Hunden, Katzen und Kaninchen auffallende Ermüdungserscheinungen seitens der Muskulatur in den Vordergrund. Es handelt sich dabei augenscheinlich um ähnliche Ursachen wie bei der physiologischen Ermüdung. Bei der Trichinosis liegt vielleicht nur eine Steigerung physiologischer Vorgänge vor infolge des rapiden Zerfalls von Muskelsubstanz, der zu einer Anhäufung von giftigen Stoffwechselprodukten führt, wodurch die Funktionen des Bewegungsapparates schwer geschädigt oder gänzlich aufgehoben werden können. Dazu treten noch die von den Parasiten bewirkten Schädigungen mechanischer Art. Während bei der gewöhnlichen, normalen Ermüdung der chemische Nachweis einer Vermehrung von »Ermüdungsstoffen« nur schwer zu führen ist, gelingt das besonders leicht bei stark trichinösen Muskeln. Hier sind es vor allem die Zerfallsprodukte saurer Natur, deren Mengen die normalen Grenzen beträchtlich überschreiten. In den auf S. 170 wiedergegebenen Analysenresultaten verdienen die hohen Werte von Milchsäure und flüchtigen Säuren besondere Beachtung. Daneben kommen aber auch noch andere Substanzen in Betracht, so z. B. das Kreatin, der seit langer Zeit bekannte typische Ermüdungsstoff des Muskels, ferner die Purinbasen als spezifische Muskelgifte, und die vorläufig noch nicht übersehbaren stickstoffhaltigen Fleischbasen. Viele dieser Substanzen besitzen die gemeinsame Wirkung, nach einem Stadium der Erregung der Muskelsubstanz bzw. der Nervenendigungen diese Organe in einen Zustand mehr oder weniger verminderter Funktionsfähigkeit und schneller Erschöpfbarkeit zu versetzen. Außer diesen chemisch verhältnismäßig leicht charakterisierbaren Stoffen enthält der Muskel aber auch noch sehr labile giftige Substanzen, deren Nachweis vorläufig nur durch den Tierversuch gelingt; so ergab sich bei den von mir beobachteten Giftwirkungen trichinöser Produkte wiederholt durch die zur Isolierung notwendigen chemischen Manipulationen eine deutliche Abschwächung der Wirkung. Ob diese Stoffe mit den von Weichardt[1]) beschriebenen Ermüdungsgiften identisch sind, muß vorläufig dahingestellt bleiben, da uns zurzeit exakte Methoden für deren Isolierung und nähere Charakterisierung noch vollkommen fehlen.

1) W. Weichardt, Über Ermüdungsstoffe. 2. Aufl., Stuttgart 1912, S. 11.

Da die Leistungsfähigkeit des Muskels durch Ödembildung schwer geschädigt wird, sind hierher auch die im nächsten Abschnitt beschriebenen Ödemgifte zu zählen. Dazu kommen endlich noch die Störungen der Erregbarkeit und Kontraktilität durch physikalisch-chemische Änderungen, z. B. Änderungen in der Isotonie, und der Oberflächenspannung, der Viskosität und der osmotischen Verhältnisse im Muskel (vgl. die von mir nachgewiesenen Änderungen im Wassergehalt des trichinösen Muskels S. 171).

c) Über die Ursachen der Ödeme bei der Trichinosis.

Zu den charakteristischen klinischen Symptomen der Trichinosis gehören die schon sehr frühzeitig auftretenden Ödeme, die sich gleichzeitig mit der Einwanderung der jungen Parasiten in die Muskulatur besonders im Gesicht und an den Augenlidern zeigen. Für ihre Entstehung wurden von zahlreichen Beobachtern die verschiedenartigsten Ursachen angenommen. Der Versuch, sie als nephritische Ödeme zu erklären, kann sicher durch die wiederholte klinische Beobachtung starker Ödembildung trotz völlig fehlender Nierenveränderungen, Albuminurie usw. zurückgewiesen werden. Virchow und auch Rupprecht bezeichneten sie als »kollaterale« Ödeme, Fiedler dachte an Nervenreizung oder kleine Kapillarembolien, Rupprecht und Kratz faßten sie zum Teil als »anämische Ödeme« auf, letzterer auch als von seiten des Respirationsapparates bedingte Störungen. Stäubli[1]) denkt an Stauungserscheinungen, vielleicht durch spezifische Herzmuskelveränderungen oder durch Vasokonstriktion infolge von Reizen. Auch Friedrich führt sie auf Stauungen zurück. Während die im späteren Verlauf der Trichinosis beobachteten nephritischen und kachektischen Ödeme einer besonderen Erklärung nicht bedürfen, hat die Frage des zur Zeit der Einwanderung der Trichinen in die Muskulatur auftretenden Frühödems bis heute noch keine befriedigende Lösung gefunden.

Im Laufe meiner Untersuchungen habe ich versucht, das Problem auf Grund experimenteller Studien seiner Lösung näher zu bringen. Durch exakte chemische Analysen konnte ich zunächst nachweisen, daß mit der Einwanderung und Entwicklung der jungen Trichinen im Skelettmuskel bei meinen Versuchstieren Ödem auftritt. Die von den Parasiten stark befallenen Muskeln sind viel reicher an Wasser als die trichinenarmen oder von der Einwanderung verschonten Muskeln (vgl. S. 171). Infolge der von mir zuerst beobachteten Säure-

1) Stäubli, a. a. O. S. 67.

bildung der Trichinen (vgl. S. 170) kommt es zu starker Quellung, nicht nur der direkt befallenen, sondern häufig auch der umliegenden Fasern. In einigen Fällen ließ sich auch ein vermehrter Wassergehalt im Blute frisch trichinöser Tiere feststellen (vgl. S. 179). Die hochgradige Wasserretention des trichinösen Organismus kann auch indirekt durch langdauernde Verminderung der Harnmenge und bei kleinen Versuchstieren (Meerschweinchen) durch Zunahme des Körpergewichtes während der ersten Stadien der Muskeltrichinose nachgewiesen werden.

Während nun aber das zirkumskripte Ödem in der nächsten Umgebung der einzelnen Trichine durch erhöhte Quellbarkeit des kolloidalen Muskelgewebes infolge direkter Säurewirkung eine zwanglose Erklärung findet, dürften für das allgemeine Ödem doch noch andere Ursachen in Betracht kommen. Darauf deuten auch gewisse Befunde, die von mir bei experimenteller Vergiftung durch Substanzen aus trichinösem Material erhoben wurden. Wiederholt entstanden nach Injektionen solcher Stoffe bei Hunden und Katzen starke lokale Schwellungen, bei Fröschen allgemeines Ödem, das zu beträchtlicher Vergrößerung des ganzen Tieres und des Körpergewichtes führte.

Nach zahlreichen fehlgeschlagenen Versuchen zur Isolierung eines chemisch charakterisierbaren »Ödemgiftes«, bei denen ich den Muskel nach chemischen Methoden (wie S. 185 beschrieben), in seine Bestandteile zerlegte, gelang es mir, besonders ausgeprägte Ödemwirkungen an Fröschen mit einer Nukleoproteidfraktion zu erzielen. Die wirksame Substanz zeigte alle Reaktionen der so genannten Nukleoproteide und war stark phosphorhaltig. Nach Injektion neutraler oder schwach alkalischer Lösungen von 0,2—0,3 g der kolloidalen Verbindung in den Rückenlymphsack von Fröschen zeigte sich in den ersten Stunden meist keine deutliche Vergiftungserscheinung. Gewöhnlich trat aber am folgenden Tage Ödem des ganzen Tieres auf, das in den folgenden Tagen noch weiter zunahm. Die Haut wurde bald diffus blaugrau verfärbt, infolge Gefäßerweiterung stark hyperämisch und prall gespannt. Innerhalb einer Woche gingen die Tiere in der Regel zugrunde. Die Muskulatur war weißlich verfärbt, trübe, wachsartig, gequollen und zeigte unter dem Mikroskop zum Teil völligen Verlust der Querstreifung. Im Magen-Darmkanal fanden sich hämorrhagische Stellen und blutig gefärbter Inhalt.

Am Hund rief die Injektion von 0,5 g Nukleoproteid aus trichinösem Hundemuskel Ödem der Injektionsstelle hervor, weitere Versuche konnten wegen Mangel an Material nicht angestellt werden.

Eine zum Vergleich aus normalem Pferdefleisch hergestellte Nukleoproteidprobe bewirkte bei Fröschen nur wenig gesteigerte Reflexerregbarkeit und leichte Muskelstarre, dagegen kein deutlich ausgebildetes Ödem.

In zahlreichen Versuchen zur Auffindung spezifischer ödembildender Gifte fand ich schließlich in einer käuflichen Nukleinsäure eine solche Substanz. Die Wirkung geht aus folgenden Versuchen hervor.

Versuch 17.

Einem Hund von 7 kg Körpergewicht wurde die mit Soda leicht alkalisch gemachte Lösung von 1 g Nukleinsäure »reinst«[1]) subkutan in die Bauchgegend injiziert. Nach der Injektion 10 Minuten lang starke motorische Unruhe. Nach 5 Stunden war an der Injektionsstelle im lockeren Unterhautzellgewebe ein faustgroßes Ödem entstanden, die Berührung der Stelle wurde anscheinend nicht besonders schmerzhaft empfunden. Das Tier verweigerte am Abend des gleichen Tages die Nahrung, zeigte sich aber am nächsten Tag vollkommen erholt.

Versuch 18.

Ein Hund von 10 kg Körpergewicht erhielt 2 g Nukleinsäure in Form des Natriumsalzes (1 : 10) in die linke Bauchseite injiziert. Nach vier Stunden zeigt sich deutliche Steifheit der Beine, das Tier steht stundenlang in »Sägebockstellung« still und bleibt beim Versuch, sich niederzusetzen, wiederholt in halber Beugestellung. Wird es zu lebhafterer Bewegung veranlaßt, so äußert es Schmerzenslaute. Die Injektionsstelle ist ödematös und druckempfindlich. Am zweiten Tag verhielt sich das Tier wieder normal.

Bei Fröschen zeigten sich Ödeme erst bei verhältnismäßig großen Dosen.

Versuch 19.

Vier Temporarien erhielten in den Rückenlymphsack neutrale konzentrierte Lösungen von nukleinsaurem Natrium in Mengen von 0,25 bis 0,3 g. Ein Tier, das 0,3 g erhalten hatte, ging nach zwei Tagen zugrunde, die anderen zeigten nach zwei bis drei Tagen deutliche Volumzunahme und ödematöse Schwellung des ganzen Körpers. Die Haut der Extremitäten war prall angespannt, die Bulbi quollen hervor, die Conjunctiva war gerötet, die Kloakenmündung herausgestülpt, alle Bewegungen langsam und äußerst schwerfällig. Eine Temporaria von 31 g Körpergewicht hatte schießlich um 7 g, eine andere von 30 g um 4,5 g zugenommen.

Auch die sogenannten »Nebenwirkungen« nach der intramuskulären Injektion von Nukleinsäure zu therapeutischen Zwecken dürften auf eine

---

1) Das Präparat stammte von der Firma C. F. Boehringer und Söhne, Mannheim-Waldhof.

analoge Ödembildung zurückzuführen sein. Nach Injektionen in die Nates beschreibt E. B. Blumenau[1]) bei einigen Patientinnen »dumpfe Schmerzen im Bein, die am folgenden Tage verschwanden«, de Paoli[2]) »mit der Injektion oft verbundene lokale Reizerscheinungen«, weiter O. Fischer[3]) nach 0,5 g subkutan gewöhnlich »eine Schwellung des injizierten Gliedes, die bei wiederholten Injektionen zurücktrat«.

Nach meinen Untersuchungen sind im Blutserum schwer trichinöser Tiere aber in vermehrter Menge nukleoproteidartige Substanzen enthalten (vgl. S. 180), die wohl sicher aus dem in seiner chemischen Zusammensetzung tiefgreifend veränderten Muskel an das Blut abgegeben werden. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß solche Stoffe neben anderen chemischen und physikalischen Einflüssen wie Säurebildung, Hydrämie und Störungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels für das Zustandekommen des Ödems verantwortlich gemacht werden müssen. In engstem Zusammenhang mit der Ödembildung stehen weiter ohne Zweifel noch gewisse toxisch bedingte Veränderungen der Kapillaren, deren Besprechung Gegenstand des nächsten Abschnittes ist.

f) Über Kapillargiftwirkungen bei der Trichinosis.

Bei der Entstehung des trichinösen Frühödems sind neben abnormen Qellungszuständen der Gewebe auch Giftwirkungen auf die Blutgefäße, speziell die Kapillaren zu berücksichtigen.

Bei der Sektion schwer trichinöser Tiere (Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen) fielen mir fast regelmäßig hämorrhagische Veränderungen in den Schleimhäuten, besonders des Magens und des Dünndarms, wiederholt auch im Mesenterium, in der Muskulatur und in anderen Organen auf. (Vgl. S. 183, 184, 189.)

Ahnliche Erscheinungen, Hyperämien und Blutaustritte besonders im Dünndarm wurden von mehreren Autoren[4]) bei Tieren, die schon im Stadium der Darmtrichinosis zugrunde gegangen waren, beob-

---

1) E. B. Blumenau, Die Bedeutung des nukleinsauren Natriums als Heilmittel bei Erysipel. Wratschnebn. Gazeta 1911, Nr. 45.

2) De Paoli, Ricerche sull' azione del Nucleinato di Soda Annal. della Fac. di Medicin. d. Un. di Perugia 1907.

3) O. Fischer, Über die Wirkung des Nukleins auf den Verlauf der progressiven Paralyse, Prag. med. Wochenschr. 1909, Nr. 29.

4) Askanasy zit. nach Stäubli, a. a. O. 203, 205; derselbe, Zur Lehre von der Trichinosis. Virch. Arch. **141**, 42 (1895); Jessnitzer, Flamm, Cohnheim, Kratz, Lewin, Perls, E. Neumann, Rupprecht, Ebstein zit. nach Stäubli, a. a. O. S. 84; Rupprecht, Kratz, zit. nach Stäubli, a. a. O. S. 87.

achtet. Auch aus der menschlichen Pathologie kennen wir zahlreiche Fälle von Darmblutungen, blutigem Durchfall und hämorrhagischen Geschwüren. Das frühzeitige Auftreten von Ekchymosen der Conjunctiva gehört zu den charakteristischen und diagnostisch wichtigen Erscheinungen der menschlichen Trichinosis. Vielleicht deutet auch der wiederholt beobachtete frühzeitige Eintritt der Menstruation bei Trichinosis auf Veränderungen der Uterusschleimhaut und der Blutgefäße hin.

Daß es sich dabei vorwiegend um Giftwirkungen, jedenfalls nicht ausschließlich um durch die Lebenstätigkeit und die Bewegungen der Parasiten bedingte mechanische Verletzungen, Verstopfung der Blutbahnen oder um Stauungen handelt, geht daraus hervor, daß man die geschilderten hämorrhagischen Prozesse im Magen und Darmkanal auch experimentell durch subkutane Injektion von Extrakten aus trichinösen Muskeln hervorrufen kann, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

Versuch 20. Hund.

Hund von 9 kg. Subkutane Injektion von 25 ccm Muskelsaft aus stark trichinösem, zum Teil zerfallenem Hundemuskel. Schon wenige Minuten nach der Injektion traten die bereits wiederholt beschriebenen Muskelerscheinungen auf. Nach viertägigem Kranksein wird das Tier tot aufgefunden.

Die Sektion ergab hämorrhagische Gastroenteritis mit Blutaustritten im Magen und Dünndarm. Schleimhaut rosa gefärbt, geschwollen und von samtartigem Aussehen.

Versuch 21. Frösche.

Nach Injektion von Substanzen aus trichinösen Organen zeigte häufig der Magen-Darmkanal charakteristische Veränderungen, die je nach dem Grade der Vergiftung von leichter Rötung der Schleimheit bis zu reichlichen Blutungen im Magen und Darm wechselten.

Außer den Wirkungen auf die Darmkapillaren lassen sich aber unter Umständen auch, besonders leicht bei Katzen, durch subkutane oder intravenöse Vergiftung mit Trichinosisgiften Symptome hervorrufen, die durch direkte Wirkungen auf die Lungengefäße bzw. das Alveolarendothel zu erklären sind.

Versuch 22. Katzen.

Katze, 1,95 kg Körpergewicht. Subkutane Injektion der in Alkohol löslichen Stoffe aus 100 g stark trichinösem Katzenfleisch. Die alkoholische Lösung war eingedampft und der Rückstand in 25 ccm Ringerlösung gelöst worden.

Nach 10 Minuten traten die bekannten Muskelerscheinungen auf, zugleich aber eine auffällige Vertiefung der Atmung, die bald sehr

mühsam und stark verlangsamt wurde, wobei sich deutliche, im ganzen Zimmer hörbare Rasselgeräusche vernehmen ließen. Das Röcheln dauerte etwa eine Stunde an und verschwand dann allmählich wieder. Das Tier wurde am folgenden Tage durch Nackenschlag getötet.

Sektion: Herz und Gefäße ohne auffallenden Befund. Lunge stark gebläht, Lungenödem mittleren Grades, Trachea voll schaumiger Flüssigkeit. In den Pleurahöhlen etwa 60 ccm wässeriges seröses Exsudat. Die Leber ist streifenweise blutig gefärbt. Magen-Darmkanal ohne auffällige Erscheinungen.

Eine zweite Katze von 2 kg Körpergewicht erhielt eine, 25 g trichinösem Katzenfleisch entsprechende Lösung, die in der eben genannten Weise gewonnen war, in die Ohrvene (5 ccm) injiziert.

Dieselbe zeigte ganz ähnliche Muskelerscheinungen wie das erste Tier. Auch die Veränderungen in der Respiration waren die gleichen, doch dauerte das stertoröse Atmen nur etwa eine halbe Stunde an.

Die Folgen der Injektionen sind also akutes Lungenödem mit Lungenblähung, das heißt direkte Schädigung der Kapillarwände oder des Alveolarendothels.

Im trichinösen Muskel sind demnach sicherlich Kapillargifte vorhanden, die höchstwahrscheinlich durch die Trichine selbst gebildet werden. Die Trichinen stehen zweifellos auch in physiologisch-chemischer Hinsicht in engster Beziehung zu den übrigen Helminthen, zu denen auch die Ascariden gehören. Nach meinen chemischen und toxikologischen Befunden produzieren diese in ihrem Organismus eine Substanz, die ähnlich wie die chemisch genau definierten Kapillargifte[1]) in elektiver Weise die Kapillarwandungen schädigt, so daß es besonders bei Hunden zu tödlich verlaufenden Blutungen in verschiedenen Organen, vor allem im Magen-Darmkanal, kommen kann.

Die Übertragung dieser Feststellungen auf die bei der Trichinosis beobachteten Giftwirkungen bringt das Wesen und die Ursachen des viel umstrittenen Frühödems unserem Verständnis wesentlich näher als die bisher aufgestellten Hypothesen (vgl. S. 198). Wir können uns sein Zustandekommen so vorstellen, daß die chemisch und physikalisch stark veränderte Gewebsflüssigkeit nach ihrem Durchtritt durch die geschädigte Gefäßwandung in dem Unterhautzellgewebe und in anderen Organen durch abnorme Quellungsvorgänge festgehalten wird. Die oft sehr beträchtliche Wasserretention im trichinösen Organismus konnte ich durch chemische Analysen

1) O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 7. Aufl. Leipzig 1913, S. 530. — E. St. Faust, Über das Fäulnisgift Sepsin. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 51, 248 (1904). — F. Flury, Zur Chemie und Toxikologie der Ascariden. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 67, 359 (1912).

und auch indirekt durch die fortlaufende Kontrolle der ausgeschiedenen Harnmengen im Stoffwechselversuch bei verschiedenen Tieren beweisen (vgl. die folgende Arbeit S. 214). Auch ließ sich bei meinen Versuchen wiederholt ein ganz abnorm hoher Wassergehalt im Blutserum trichinöser Tiere feststellen (vgl. S. 179). Offenbar handelt es sich bei der Trichinosis um dieselben ödematösen Zustände, die von R. Magnus[1]) bei seinen Untersuchungen über die Ödembildung erst durch gleichzeitige Erzeugung von Hydrämie und toxischen Kapillarschädigungen experimentell herbeigeführt werden konnten. Nach meinen Untersuchungen sind bei der Trichinosis beide Faktoren, Hydrämie und Vergiftung des Kapillarendothels, gegeben; durch ihr Zusammenwirken entsteht das Frühödem. Weiter lassen die von mir erhobenen Befunde gewisse bei der Trichinosis vorhandene Störungen von seiten der Respirationsorgane in anderem Lichte erscheinen. Fast regelmäßig treten im Verlaufe der Infektion katarrhalische, bronchitische und pneumonische Erkrankungen auf und der Tod trichinenkranker Individuen wird gewöhnlich als Folge derartiger Erkrankungen aufgefaßt und beschrieben. Nicht selten bei der Trichinosis sind auch plötzliche Anfälle von starker Dyspnoe. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß die schweren Respirationsstörungen nicht, wie dies bisher allgemein angenommen wurde, lediglich auf erschwerte oder behinderte Tätigkeit der Atemmuskulatur infolge der Einwanderung von Parasiten in diese Organe oder um kapillare Embolien und Rupturen durch Verstopfung der Kapillaren mit Trichinen — sondern vorwiegend auf toxische Schädigungen der Lungenkapillaren oder des Alveolarendothels zurückgeführt werden müssen. Des ferneren scheinen auch bei der Kapillarvergiftung durch Trichinengifte Beziehungen zu den Vergiftungserscheinungen, die bei der Anaphylaxie, bei der Pepton- und Serumvergiftung und bei Vergiftung infolge parenteralen Eiweißabbaues zur Beobachtung kommen, zu bestehen. Dafür sprechen außer den Vergiftungssymptomen vor allem die Hämorrhagien im Magen- und Darmkanal sowie die anatomischen Befunde, Lungenblähung[2]) und Lungenödem.

---

1) R. Magnus, Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. **42**, 250 (1899). — Über Ödembildung vgl. die Referate von Lubarsch, Ziegler, Klemensiewicz. Münchn. med. Wochenschr. **59**, 2191 (1912).

2) D. Fr. Graetz, Die Bedeutung der Lungenblähung als Kriterium der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie **8**, 740 (1911).

g) Über das Vorkommen temperatursteigernder Substanzen im trichinösen Muskel.

Die Trichinosis verläuft beim Menschen gewöhnlich als »fieberhafte Krankheit« mit hohen Temperaturen ohne besonders deutlich ausgeprägte Regelmäßigkeit der Temperaturkurven, häufig treten auch starke Schweißausbrüche auf. Hierbei könnte es sich um eine durch den intensiven Zerfall von Muskelsubstanz bedingte Vermehrung normaler Stoffwechselvorgänge, also lediglich um eine Steigerung von physiologischen Prozessen handeln. Andererseits ist aber auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die Störung der Wärmeregulation auf die Wirkung spezifischer Substanzen zurückzuführen ist.

In letzterem Falle durfte man hoffen, aus stark trichinösen Muskeln temperatursteigernde Gifte isolieren zu können. Ich stellte deshalb eine längere Versuchsreihe an hungernden Kaninchen an, denen ich verschiedene Auszüge aus trichinösen Kaninchenmuskeln injizierte. Zur Kontrolle wurden außerdem Versuche mit unter gleichen Bedingungen hergestellten Extrakten aus normalen Muskeln vorgenommen.

Die hierbei erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 8.

Versuche über die temperatursteigernde Wirkung der Extrakte trichinöser und normaler Muskeln.

Als Versuchstiere wurden hungernde Kaninchen verwendet. Die jeweils in die Ohrvene injizierte Menge entsprach 25 g frischem Muskel.

a) Trichinöse Muskeln.

Nr.	Körpergewicht kg	Injizierte Substanzen	Höchste Temperatursteigerung innerhalb 2 Stunden
1	1,750	kalter wässeriger Auszug	0,7° C
2	2,550	» » »	1,2° C
3	2,050	alkoholischer Auszug aus der Trockensubstanz	0,35° C
4	1,880	alkoholischer Auszug aus der Trockensubstanz	0,9° C
5	2,200	kolloidale Substanzen	1,1° C
6	1,640	» »	—1,0° C[1])
7	2,025	dialysierbare Substanzen	0,8° C
8	2,400	Nukleoproteidfällung	1,1° C
9	2,140	Albumosenfraktion	0,95° C

1) Nach 45 Minuten Temperaturabfall um 1° C.

b) Normale Muskeln.

Nr.	Körpergewicht kg	Injizierte Substanzen	Höchste Temperatursteigerung innerhalb 2 Stunden
10	2,150	kalter wässeriger Auszug	0,4° C
11	1,970	» » »	0,5° C
12	2,340	alkoholischer Auszug aus der Trockensubstanz	0,75° C
13	2,060	kolloidale Substanzen	0,45° C
14	2,790	» »	[1]
15	1,800	dialysierbare Substanzen	0,15° C

Bei den obigen Versuchen wurden nach Injektion sowohl von trichinösem als auch von normalem Material Temperatursteigerungen erzielt, die innerhalb zwei Stunden bis zu 1,2 C betrugen. Auch nach Zerlegung der Extraktivstoffe in die kolloidalen, dialysierbaren und in die alkohollöslichen Anteile zeigten die erhaltenen Fraktionen temperatursteigernde Wirkung: Kontrollversuche mit Auszügen normaler Kaninchenmuskeln ergaben nach Injektionen des dialysierbaren und des alkohollöslichen Anteils innerhalb 2 Stunden ebenfalls, wenn auch geringere Temperatursteigerungen um 0,15—0,75. Die Wirkung der aus trichinösem Muskel gewonnenen Auszüge war fast durchweg stärker als diejenige der normalen Muskelextrakte.

Im trichinösen Muskel sind also Substanzen vorhanden, die temperatursteigernde Wirkung bedingen. Am wirksamsten erwiesen sich bei meinen Versuchen die kolloidalen Anteile des Extraktes. Die Injektion dieser Substanzen bewirkt jedoch nicht nur Steigerung, sondern sie kann unter Umständen, wie aus Versuch 6 hervorgeht auch Temperatursenkung hervorrufen. Aus den kolloidalen Substanzen wurden die Nukleoproteide und die Albumosen isoliert und auf ihre Wirksamkeit geprüft. Beide zeigten temperatursteigernde Wirkung. Wahrscheinlich handelt es sich bei den wirksamen Substanzen um kolloidale Abbauprodukte des Muskeleiweißes. Weiter sind aber auch noch die kristallisierbaren Bestandteile des Muskels zu berücksichtigen, in erster Linie wohl Stoffe der Purinreihe, wie Purinbasen und Nukleinsäuren, ferner vielleicht auch die kurarinartig wirkenden Basen (vgl. S. 195). Zu dieser Annahme berechtigt die Tatsache, daß die typischen Vertreter dieser Gruppen, das Koffein und das Kurarin[2]), schon in geringen Dosen die Körpertemperatur steigern.

1) Keine Änderung innerhalb 2½ Stunden.

2) Vgl. O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 7. Aufl. Leipzig 1913, S. 120.

h) Über die Veränderungen des Blutes bei der Trichinosis.

Auch das Blutbild erfährt bei der Trichinosis eine weitgehende und charakteristische Umgestaltung. Die Veränderungen des Blutes äußern sich in Oligämie, Oligocythämie, Polychromhämie und Polycythämie, Mikrocytose, Makrocytose, Poikilocytose, Hämolyse, Anämie usw.[1]) Besonders auffallend und in diagnostischer Hinsicht von großer Wichtigkeit ist aber die starke Hyperleukocytose, vor allem die enorme Vermehrung der eosinophilen Leukocyten, die beim Menschen von Thayer und Th. R. Brown[2]) zuerst beobachtet und später auch bei trichinösen Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen gefunden wurde. In meinen Versuchen konnte ich sie auch bei Hunden und Katzen nachweisen. Nach Stäubli ist die infolge der trichinösen Infektion auftretende Blutgiftwirkung bei Ratten und Meerschweinchen besonders stark ausgeprägt. Nach meinen Befunden dürfte es sich hierbei jedoch weniger um das Vorhandensein eines spezifischen, auf diese Tiere besonders heftig wirkenden Giftes als vielmehr um eine stärkere Schädigung der relativ kleinen Versuchstiere handeln. Die von mir festgestellten Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Gewebe und des Blutes fordern nachdrücklichst zu einer weitergehenden Berücksichtigung chemischer und physikalischer Momente bei der Würdigung solcher Blutgiftwirkungen an Stelle der bisher üblichen rein morphologischen Betrachtungsweise auf. Von systematischen Untersuchungen über den Einfluß von Änderungen der Alkaleszenz, des Gehaltes an Wasser, Mineralstoffen, Eiweißkörpern usw. auf die Gestaltung des Blutbildes dürfen wir ohne Zweifel gerade bei der Trichinosis noch manche wichtigen und allgemeiner verwertbaren Aufschlüsse erwarten.

Vielleicht erweist sich auch das Studium der Trichinosis geeignet zu weiteren Aufklärungen über das Zustandekommen der Eosinophilie, die wir hier wohl sicher als eine Abwehr- und Schutzmaßregel des Organismus ansehen dürfen[3]). Obgleich dieselbe bei der Trichinosis zweifellos durch die Einwanderung der Parasiten hervorgerufen wird, so können wir doch nicht ohne weiteres be-

1) Stäubli, a. a. O. S. 96.

2) W. S. Thayer, On the increase of the eosinophile cells. The Lancet 1897, S. 787. — Th. R. Brown, Studies on Trichinosis, with special reference to the increase of the eosinophilic cells. Journ. of exper. Med. 3, 316 (1898).

3) A. Bittner, Hämatologische Untersuchungen am Kaninchen bei experimenteller Trichinosis, nebst einem Beitrag zur Frage der Milzexstirpation. Folia Haematologica 15, 237 (1913).

haupten, daß sie auch direkt durch die Trichinen bzw. ihre Stoffwechselprodukte verursacht wird. Der Grund kann ebensogut in dem Zerfall von arteigenem Muskeleiweiß zu suchen sein. Hierfür sprechen auch die Untersuchungen von Schlecht[1]), der nicht nur nach Injektion von artfremdem, sondern auch von arteigenem Eiweiß, zum Beispiel besonders prompt nach Einverleibung von Fibrin bei Meerschweinchen starke Eosinophilie auftreten sah. Eine andere sehr bemerkenswerte Beobachtung über die Entstehung der Eosinophilie verdanken wir den neuerdings ausgeführten systematischen Untersuchungen von Ahl und Schittenhelm[2]). Nach den Erfahrungen dieser Autoren führte unter anderem die wiederholte Injektion von Nukleoproteid aus Thymus, also ein purinhaltiger Kerneiweißkörper, bei Meerschweinchen zu sehr hoher Vermehrung der eosinophilen Zellen (von 1% auf 15,6%). Es ist ganz gut denkbar, daß auch bei der Entstehung der Trichinosis-Eosinophilie solche Stoffe in Betracht kommen. Auf eine Beziehung der Kernsubstanzen zu den Krankheitserscheinungen der Trichinosis weisen auch die charakteristischen morphologischen Veränderungen an den Zellkernen und die von mir nachgewiesenen Störungen im Purin- und Nukleinstoffwechsel hin.

Jedenfalls liefern die eigenartigen und regelmäßig auftretenden Blutveränderungen einen weiteren Beweis dafür, daß bei der Trichinosis bestimmte pharmakologisch wirksame Substanzen im Organismus gebildet werden und in den Kreislauf gelangen, wo sie zu den genannten charakteristischen Gegenreaktionen von seiten der blutbildenden Organe Veranlassung geben.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum erstenmal der Versuch gemacht, das Wesen der Trichinosis unter Zuhilfenahme naturwissenschaftlicher Methoden vom chemisch-toxikologischen Standpunkt aus aufzuklären. Aus den experimentell gewonnenen Befunden ergibt sich nicht nur bezüglich der allgemeinen Biologie der Parasiten, sondern auch der durch sie verursachten Erkrankung, eine Reihe von

1) H. Schlecht, Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 67, 137 (1912).

2) H. Ahl und A. Schittenhelm, Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe. Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin 1, 120 (1913).

interessanten Feststellungen, die geeignet sind, unsere bisherige Auffassung der Trichinosis nicht unwesentlich umzugestalten.

Was zunächst die Biologie der Trichinen angeht, so läßt sich folgendes sagen: Die Trichinen schließen sich auch in physiologisch-chemischer Hinsicht eng an die ihnen zoologisch am nächsten stehenden Darmhelminthen an und haben, während der kurzen Periode ihrer rapid verlaufenden Entwicklung, wie andere Parasiten einen außerordentlichen hohen Bedarf an Nahrungsstoffen. Unter diesen spielen wie bei anderen Helminthen, die Kohlehydrate eine ganz hervorragende Rolle, da ihr Stoffwechsel im wesentlichen aus Aufnahme und Abbau von Kohlehydraten besteht. Die jungen Trichinen suchen den Muskel auf, da er ihnen infolge seines Glykogengehaltes günstige Verhältnisse für ihre Entwicklung bietet.

Diese Annahme ist jedenfalls viel natürlicher und plausibler als die wiederholt ausgesprochene Vermutung, daß die jungen Trichinen in den besonders engen Kapillaren des Muskels zurückgehalten werden. Die Anwesenheit der Parasiten führt zu einer Verarmung des Muskels an Glykogen, das sich als Reservestoff im Organismus der wachsenden Parasiten in großer Menge anhäuft. Wie bei andern Darmparasiten, z. B. Ascaris, beruht der Stoffwechsel auch bei der Trichine im wesentlichen auf anoxybiotischen Prozessen, also infolge des Mangels an freiem Sauerstoff vorwiegend auf fermentativen Vorgängen, und führt zur Ausscheidung unvollständig abgebauter Endprodukte, unter denen freie Fettsäuren vorherrschen. Vermutlich handelt es sich hierbei ebenso wie beim Stoffwechsel von Ascaris um eine Art der Buttersäure- und Baldriansäuregärung. Die mit dem Eindringen und der Entwicklung der Trichinen im Muske gebildeten Stoffe verursachen in den befallenen Fasern und ihrer Umgebung schwere Schädigungen, zu denen dann noch weiter die Zerfallsprodukte des zerstörten Muskels selbst beitragen. Infolgedessen kann der trichinöse Muskel analytisch nachweisbare tiefgreifende Veränderungen seiner chemischen Zusammensetzung erleiden. Diese finden zunächst in vermindertem Gehalt an Muskelfaser, Gesamtstickstoff, Kreatin, Purinbasen und Glykogen, andererseits in vermehrtem Gehalt an Wasser, Extraktivstoffen, Ammoniak, flüchtigen Säuren und Milchsäure ihren Ausdruck.

Im weiteren Verlaufe der vielfach an Autolyse erinnernden Vorgänge kann es zu ausgedehnter Einschmelzung von Muskelsubstanz und je nach der Gegenreaktion des Organismus und dem jeweiligen Verhältnis von Retention und Resorption der Zerfallsprodukte zu weiteren, im Einzelfalle schwer übersehbaren Störungen kommen.

14*

Besondere Bedeutung für das Zustandekommen von Krankheitserscheinungen ist der hierbei wiederholt beobachteten lokalen Anhäufung von Kreatin und Purinsubstanzen beizumessen.

Dem Grade des Muskelzerfalles entsprechend finden sich außer den bekannten morphologischen Änderungen des Blutbildes unter Umständen sehr wesentliche Störungen physikalisch-chemischer Art im Blute des trichinenkranken Wirtes, wie Hydrämie und abnormer Gehalt an Eiweißstoffen und Eiweißabbauprodukten, die normalerweise nicht oder nur in geringer Menge im Blutserum angetroffen werden. Hierher gehören Nukleoproteine, Albumosen und andere chemisch vorläufig nur ungenügend charakterisierbare, offenbar aus der zerfallenen Skelettmuskulatur stammende Substanzen.

Auch die Leber verarmt an Glykogen und wird dafür reicher an Stickstoffverbindungen, deren Herkunft aus der zerstörten Muskelsubstanz ebenfalls kaum einem Zweifel unterliegen kann. Die Nieren stark trichinöser Tiere wurden wiederholt vollkommen frei von Glykogen gefunden.

Im Harn trichinöser Tiere finden sich abnorme Zersetzungs- und Stoffwechselprodukte. Die bei der Trichinosis der Fleischfresser gewöhnlich auftretende Diazoreaktion ist zurückzuführen auf die gesteigerte Ausscheidung verschiedenartiger ringförmig gebauter, meist stickstoffhaltiger Substanzen, die wohl ebenfalls aus dem Muskeleiweiß stammen und in chemischer Hinsicht dadurch ausgezeichnet sind, daß sie mit Diazobenzolderivaten unter Bildung von rotgefärbten Azofarbstoffen reagieren. Der Retention von Wasser in der Körpermuskulatur entspricht die geringe Menge und die hohe Konzentration des ausgeschiedenen Harnes, der reich an Purinbasen, Kreatinin, durch Phosphorwolframsäure fällbaren basischen Verbindungen, Ammoniak, Indikan, Phenolen, flüchtigen Fettsäuren und Fleischmilchsäure gefunden wurde.

Versuchen wir an der Hand des experimentellen Materials und der klinischen Beobachtungen das komplizierte Bild der Trichinosis toxikologisch zu zergliedern, so läßt sich folgendes feststellen.

Durch die Anhäufung von Stoffwechselprodukten der Parasiten einerseits und der zahlreichen beim Zerfall der Körpermuskulatur gebildeten Substanzen andererseits kommt es in zweifacher Weise zu toxischen Schädigungen des gesamten Organismus.

Als lokalreizende Substanzen müssen wir, abgesehen von den Zerfallsprodukten des Muskels, vor allem die von den Trichinen gebildeten flüchtigen Säuren ansehen. Auch die Extrakte aus trichi-

nösen Muskeln sind viel giftiger als normales Fleischextrakt und bewirken nach Aufnahme in den Magen und Darmkanal von Hunden und Katzen Erbrechen und Durchfälle. Der trichinöse Muskel enthält ferner stark wirksame Muskelgifte, die nach subkutaner Injektion Steifheit und sogar vollkommene Starre der Skelettmuskulatur verursachen können. Es handelt sich hierbei in erster Linie um Purinbasen und deren kolloidale Vorstufen und andere, diesen Verbindungen chemisch und pharmakologisch nahestehende Substanzen. Außer den Muskelstarre bewirkenden Giften sind noch Stoffe vorhanden, durch welche die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen herabgesetzt oder vollständig aufgehoben werden kann. Als solche Nervengifte kommen vor allem in Betracht die basischen Substanzen des Muskels, Derivate der Guanidinreihe, die anscheinend durch Zersetzung des Kreatins und verwandter Stoffe entstehen. Auch die Karnosin- und Karnitinfraktionen der trichinösen Muskeln besitzen kurarinartige Wirkungen. Diese zeigen auch starke Diazoreaktion. Vielleicht hängt mit den Wirkungen solcher Verbindungen die klinische Beobachtung zusammen, daß mit dem Auftreten der Diazoreaktion im Harn die Sehnenreflexe oft verschwinden und meist erst wiederkehren, wenn die Diazoreaktion im Harn negativ wird. Diesen chemisch und pharmakologisch genauer charakterisierbaren Muskel- und Nervengiften des trichinösen Muskels reihen sich gewisse chemisch labile, kolloidale Verbindungen an, die wegen ihrer eigenartigen Wirkungen zu den bisher chemisch noch wenig bearbeiteten sogenannten Ermüdungsstoffen zu rechnen sind.

Außerdem wurde im trichinösen Muskel ein hitzebeständiges Kapillargift nachgewiesen, das nach intravenöser und subkutaner Injektion bei Katzen und Hunden infolge von Schädigung der Kapillarwandung Hyperämie und Hämorrhagien in den Organen (Magen-Darmkanal, Lunge, Leber) und akutes Lungenödem und Lungenblähung verursacht. Auf Wirkungen dieses Kapillargiftes und nicht auf Rupturen, Embolien oder Verstopfung von Gefäßen durch Trichinen sind die in der Literatur beschriebenen, bei der schweren Trichinosis fast regelmäßig auftretenden Blutungen in in den Organen zurückzuführen, ebenso wie die im Gefolge der Trichineninvasion in der Regel beobachtete Beteiligung der Respirationsorgane, die häufig den tödlichen Ausgang der Krankheit bedingt.

Die schweren Respirationsstörungen sind sicher nicht ausschließlich auf Insuffizienz der trichinös befallenen Atem-

muskulatur, sondern auch auf derartige Giftwirkungen zurückzuführen, welche das Lungengewebe direkt betreffen.

Dasselbe gilt auch von den schon in den ersten Tagen auftretenden Ödemen. Da zu dieser Zeit eine Nierenschädigung selten nachweisbar ist, können diese keinesfalls nephritisch sein. Dieses in der Trichinosisliteratur vielfach erörterte Problem findet durch die Erklärung solcher Ödeme als Folgeerscheinungen toxischer Gefäßschädigungen bei gleichzeitig bestehender Hydrämie seine einfachste Lösung. Durch Injektionen von Nukleoproteiden aus trichinösen Muskeln lassen sich auch bei Tieren Ödeme erzeugen.

Im trichinösen Muskel sind verschiedenartige temperatursteigernde Substanzen vorhanden. Zu der Möglichkeit von Temperatursteigerung lediglich infolge des verstärkten Muskelzerfalls und vermehrten Stoffumsatzes treten also noch Giftwirkungen hinzu. Außer chemisch noch wenig charakterisierbaren kolloidalen Stoffen handelt es sich bei der Genese des Fiebers sicher auch um Wirkungen gewisser Purinsubstanzen.

Was die Veränderungen des Blutbildes anlangt, so wissen wir durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre, daß sich nach Injektionen von Eiweißsubstanzen, wie Fibrin, Nukleinen, Nukleoproteiden und auch von lokal reizenden Stoffen, die verschiedenartigsten Bilder der Leukocytose und Eosinophilie erzeugen lassen.

Auch eine andere auf den ersten Blick rätselhafte Erscheinung der menschlichen Trichinosis — der außerordentlich leichte Verlauf und die geringe Mortalität der Kinder — findet durch die vorliegenden Versuche eine ungezwungene Erklärung. Nicht in der ungenügenden Verdauung oder der schwachen Wirkung des kindlichen Magensaftes, oder der Kürze und häufigeren Entleerung des Darmkanals, sondern in der Eigenart des wachsenden Organismus und seinem, von demjenigen des Erwachsenen abweichenden Stoffwechsel ist es begründet, daß Kinder die Infektion auch bei nachgewiesenermaßen reichlichstem Genuß von trichinösem Fleisch meist schlafend, häufig ohne Temperaturerhöhung, oft sogar außerhalb des Krankenbettes überstehen. Die Zerfallsprodukte des Muskels wirken hier nicht wie beim erwachsenen Individuum nach Art unbrauchbarer und schädlicher Stoffwechselschlacken als Gifte, sondern sie verlieren offenbar im wachsenden Organismus durch Umwandlung und Verwendung als Bausteine ihre Giftigkeit. Möglicherweise spielt die bei Kindern verhältnismäßig große Leber im Verein mit einer größeren Widerstandsfähigkeit der Muskelfasern junger Individuen gegen den Zerfall hierbei eine besondere Rolle.

Nach den in dieser Arbeit mitgeteilten Tatsachen liegt die Bedeutung der pathologischen Erscheinungen nicht in mechanischen Störungen und damit zusammenhängender Funktionsabnahme oder in reflektorisch ausgelösten Vorgängen, als vielmehr in schweren Schädigungen toxischer Art, d. h. Giftwirkungen. Die Folgen der Infektion sind nicht in einem besonders hohen Giftgehalt der Trichinen zu suchen, sie beruhen nur darauf, daß die Infektionserreger nicht wie die ihnen biologisch nahestehenden Darmhelminthen im Darmkanal verbleiben, vielmehr ihre Entwicklung, also die Hauptperiode ihrer Lebenstätigkeit, in der Muskulatur, demnach im Innern des Organismus, vollenden. Außer den durch die Trichinen selbst produzierten Stoffen müssen hier die gesamten Produkte des weitgehend zerstörten Muskels berücksichtigt werden. Durch die Zusammenwirkung aller dieser Faktoren kommt es zu dem bekannten Krankheitsbilde. Da nach meinen Feststellungen alle charakteristischen Symptome der Trichinosis — Magen- und Darmerscheinungen, Erbrechen, Durchfälle, lokale Reizung, Ermüdung, Muskelsteifheit, Muskelstarre, Lähmungserscheinungen, Ödeme, kapillare Blutungen und Hämorrhagien, Blutveränderungen, Temperatursteigerung und schwere Respirationsstörungen — im Tierversuch, also auf experimentellem Wege ohne Beteiligung lebender Trichinen nach Einverleibung von aus trichinösen Muskeln gewonnenen giftigen Substanzen hervorgerufen werden können, wird wohl kein Zweifel mehr darüber bestehen können, daß der gesamte Symptomenkomplex der Trichinosis auf Vergiftung des Organismus durch verschiedene pharmakologisch stark wirksame, chemisch charakterisierbare Verbindungen zurückzuführen ist.

IX.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

(Direktor: Edwin Stanton Faust.)

18. Stoffwechseluntersuchungen an trichinösen Tieren.

Von

Ferdinand Flury und Hermann Groll.

(Mit 1 Kurve.)

Unsere Kenntnisse über die Trichinosis und ihren Erreger haben durch zahlreiche und gründliche Untersuchungen von Klinikern, pathologischen Anatomen und Zoologen eine so weitgehende Förderung erfahren, daß manche Autoren die Trichinosis als hinreichend erforschtes, also gewissermaßen abgeschlossenes Gebiet anzusehen geneigt sind. Dies mag auch bis zu einem gewissen Grade für die rein morphologische Seite des Problems gültig sein. Andererseits fordern aber doch manche Krankheitserscheinungen der Trichinosis zu weiterer Verfolgung der Frage auf. So muß sich wohl jedem, der einmal die verheerende Wirkung der Parasiten auf die Körpermuskulatur des Wirtes zu beobachten Gelegenheit hatte, die feste Überzeugung aufdrängen, daß bei diesen Vorgängen die stofflichen Veränderungen chemischer Natur weit mehr Berücksichtigung verlangen, als dies bisher geschehen ist, ja, daß diese die Hauptrolle spielen. Wie auf vielen Gebieten der chemischen Pathologie findet jedoch auch bei der Trichinosis die chemische Forschung ein nach jeder Hinsicht fast unbebautes Feld.

Da es dem einen von uns gelegentlich einer größeren Untersuchung über die Frage nach der Bedeutung von Giftwirkungen für das Zustandekommen des charakteristischen Symptomenbildes der Trichinosis dringend wünschenswert erschien, die Veränderungen im Stoffumsatz des infizierten Organismus näher kennen zu lernen, sowie ihren kausalen Zusammenhang mit den bekannten Symptomen der Krankheit womöglich zu eruieren, unternahmen wir unter anderem auch genauere Stoffwechseluntersuchungen an trichinös gemachten Tieren. Hierbei zeigte es sich aber bald, daß gerade bei der Tri-

chinosis solchen Arbeiten große Schwierigkeiten gegenüber stehen. So sind die der trichinösen Infektion leicht zugänglichen Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, wenig geeignete Versuchstiere; Versuche an Schweinen lassen sich bei den Stall- und Laboratoriumsverhältnissen in den meisten Instituten nur schwer durchführen, während beim Hunde die Möglichkeit der Trichineninfektion von vielen Autoren bestritten wird. Weder Virchow und Zenker, noch Küchenmeister, Pagenstecher, Davaine, Chatin und Stäubli[1]) gelang es, bei Hunden, die mit trichinösem Material gefüttert waren, in den Muskeln Trichinen aufzufinden. Im Gegensatz zu diesen negativen Befunden stehen die Mitteilungen von Erb und von J. Vogel über positive Resultate, wenn auch mit sehr schwacher Infektion. Neben Erb und Vogel berichten nur noch verschiedene Tierärzte, daß geschlachtete Hunde wiederholt trichinös befunden wurden (Leistikow, Tempel, Pirl).

Wir selbst verfügen über Erfahrungen an zwei Hunden mit positivem Resultat. Eines dieser Tiere erlag der Infektion am 15. Tag nach Verfütterung von trichinösem Schweinefleisch, nachdem es typische Erscheinungen der Trichinosis, wie Erbrechen und Durchfälle, hochgradige Lähmungen der Extremitäten, auffallende Steifheit der Muskeln, außerordentliche Empfindlichkeit gegen Berührung, die bis zum Tode anhielten, gezeigt hatte. Bei der Sektion erwiesen sich fast alle Muskeln mit bereits zusammengerollten, zum Teil aber noch nicht eingekapselten Trichinen angefüllt. Es war also sicher Muskeltrichinosis festgestellt, die auch als die Todesursache angesehen werden mußte. Das zweite Tier überstand die unter leichten Krankheitserscheinungen verlaufene Infektion und konnte deshalb während 6 Wochen zum Gegenstand eines Stoffwechselversuches gemacht werden. Bei der Sektion des am 45. Tag nach der Fütterung mit trichinösem Fleisch getöteten Hundes erwies sich die Muskulatur schwach trichinös. Die Muskeln des Halses, der Zunge, der Augen, des Zwerchfells wiesen eingekapselte Muskeltrichinen auf; auch in den Extremitäten wurden, wenn auch vereinzelt, Trichinen aufgefunden.

Bei Versuchen mit Katzen ergaben sich ebenfalls Schwierigkeiten infolge des Widerwillens dieser Tiere gegen trichinöses Fleisch und wegen der späteren Störungen im Magen-Darmkanal. Wurde schon nach der ersten Fütterung das trichinöse, aber sonst unverdorbene Fleisch fast regelmäßig sofort wieder erbrochen, so häuften

1) Zit. nach C. Stäubli, Trichinosis. Wiesbaden 1909. S. 198 u. 184.

sich die Schwierigkeiten während des Stadiums der Darmtrichinose noch mehr, indem sich zu dem ständigen Appetitmangel der Versuchstiere außer oft wiederholtem Erbrechen noch langwierige Durchfälle gesellten. Trotz diesen Schwierigkeiten gelang uns die Durchführung von drei Versuchen, über die wir im folgenden kurz berichten wollen.

I. Stoffwechselversuch.

Hund 1.

Das Versuchstier, ein kurzhaariger, mehrjähriger schwarzweißer Bastard männlichen Geschlechts, wurde 36 Tage lang mit folgender Kost ernährt:

500 g gehacktes Pferdefleisch,
50 g getrocknetes zerriebenes Brot,
30 g Schweinefett,
3 g Kochsalz,
400 g Wasser.

Das Futter wurde durch vierstündiges Kochen in Blechbüchsen portionsweise sterilisiert und dann im Eisschrank aufbewahrt und täglich zur selben Zeit verfüttert.

Das Tier befand sich während der Versuchsdauer in einem luftigen hellen Glaskäfig, wurde aber häufig im Zimmer herumgeführt. Harn und Kot wurden täglich gesammelt, der Harn durch Zusatz von Chloroform konserviert, der Kot nach Ansäuern mit Schwefelsäure auf dem Wasserbad eingetrocknet. Nach Ablauf einer sechstägigen Periode wurde der Stickstoff jeweils in beiden nach Kjeldahl, im Harn außerdem noch die Purinbasen nach Krüger und Schittenhelm und das Kreatinin nach Folin bestimmt.

Am Ende der ersten Periode wurde statt Pferdefleisch die gleiche Menge trichinösen Schweinefleisches verabreicht. Die Nahrung des Versuchstieres wurde absichtlich sehr reichlich gewählt, da sich aus den bei anderen Versuchen gemachten Erfahrungen ergeben hatte, daß gut gefütterte Tiere die Folgen der Infektion leichter überstehen. So ergibt sich auch beim Vergleich der in den einzelnen Perioden festgestellten Körpergewichte bei diesem Hunde eine fortdauernde Gewichtszunahme mit Stickstoffansatz.

Über das Verhalten des Versuchstieres während der Dauer des 36tägigen Stoffwechselversuchs ist folgendes zu sagen. In der ersten Periode von 6 Tagen, der »Vorperiode«, machte das Tier einen völlig normalen Eindruck, es verzehrte sein Futter jedesmal sofort restlos und entleerte täglich festen, geformten Kot. Am 23. VI. 12 wurde

an Stelle des Pferdefleisches rohes trichinöses Schweinefleisch gegeben. Schon nach 24 Stunden traten auffallende Veränderungen im Verhalten des Hundes auf. Er machte einen ausgesprochen müden Eindruck, lag oder saß dauernd und erhob sich nur sehr ungern und schwerfällig nach energischen Reizen. In den folgenden Tagen nahmen die Ermüdungserscheinungen noch weiter zu. Der Stuhlgang blieb 2 Tage nach der Infektion aus, erst am 3. Tage erfolgte wieder Entleerung geformter Massen. Die Freßlust verringerte sich vom 29. VI. 12 an, also vom 6. Tage nach der Fütterung mit trichinösem Fleisch, allmählich immer mehr; zunächst fraß der Hund nicht mehr mit derselben Begierde wie früher, dann verzehrte er nur einen Teil sofort und den Rest während der Nacht, manchmal schlief er sogar vor der vollen Schüssel ein. Die Periode herabgesetzten Appetits dauerte jedoch nur eine Woche (zweite Krankheitswoche). Von dieser Zeit an wurden die Darmentleerungen weicher und schließlich flüssig. Gegen Ende der zweiten Krankheitswoche besserte sich das Befinden wieder zusehends, das Tier fraß am 4. VII. wieder sofort, auch zeigte es am nächsten Morgen (5. VII.) keine Müdigkeitserscheinungen mehr. Die Besserung dauerte in der Folge an und das Tier machte, abgesehen von den immer noch bestehenden leichten Durchfällen, allmählich wieder einen durchaus normalen Eindruck.

Betrachten wir nun die Stoffwechselbilanz an der Hand nachstehender Tabelle Nr. 1. Es ergibt sich ein nicht unbeträchtlicher Stickstoffansatz in der Vorperiode und auch noch in der ersten Krankheitswoche; derselbe schwindet in der zweiten Woche, in der sich auch am ausgeprägtesten Magendarmerscheinungen gezeigt hatten, und sinkt später noch bis fast zum Stickstoffgleichgewicht. Im Verlauf der Krankheit kommt es dann in den zwei folgenden Perioden wieder zu gesteigertem Stickstoffansatz. Als auffällige Erscheinung schließt sich in der fünften Periode eine ziemlich unvermittelt auftretende Steigerung der Stickstoffausfuhr an, die von keiner Änderung im Befinden des Tieres begleitet ist. Die Deutung des wechselnden Verhaltens wird beim Vergleich von Körpergewicht und Harnmenge erleichtert. In der Vorperiode und in der ersten Krankheitsperiode sind Menge und Stickstoffgehalt des Harns fast gleich, das Körpergewicht ist in langsamer gleichmäßiger Zunahme begriffen. Die Krankheit ist im Stadium der »Darmtrichinosis«; die Trichinen sind durch die Verdauung aus ihren Kapseln frei geworden und haben nach Eintritt der Geschlechtsreife die Begattung vollzogen und ihre junge Brut in den Darm des Wirtes entleert. Es

Tabelle 1.

Stickstoffhaushalt, Harnmenge und Körpergewicht des Hundes Nr. I.

Datum	Stickstoffaufnahme durch die Nahrung g	Stickstoffausscheidung im Harn g	im Kot g	in Summ. g	Stickstoffbilanz g	Harnmenge ccm	Körpergewicht kg	Bemerkungen
Vorperiode 17. VI. bis 23. VI. 12	117,36	86,18	3,77	89,95	+ 27,41	3600	am 17. VI. 12 13,6 am 23. VI. 12 13,8	
1. Periode 23. VI. bis 29. VI. 12	115,66	86,42	3,98	90,40	+ 25,26	3610	am 29. VI. 12 14,1	Fütterung mit trichinösem Schweinefleisch am 23. VI. 12
2. Periode 29. VI. bis 5. VII. 12	110,82	101,87	6,62	108,49	+ 2,33	3790	am 5. VII. 12 14,2	Mäßige Durchfälle
3. Periode 5. VII. bis 11. VII. 12	106,96	87,32	7,03	94,35	+ 12,61	2700	am 11. VII. 12 14,9	
4. Periode 11. VII. bis 17. VII. 12	105,96	83,18	3,01	86,19	+ 19,77	2430	am 17. VII. 12 15,9	
5. Periode 17. VII. bis 23. VII. 12	106,26	98,99	5,85	104,84	+ 1,42	3950	am 23. VII. 12 15,5	

folgt nun die Wanderung der jungen Trichinen durch die Darmzotten auf dem Lymph- und Blutweg in die Körpermuskulatur des Wirtes, wo sich das Wachstum der Parasiten im Laufe weniger Tage auf Kosten der Muskelfasern vollzieht. Dieses Stadium ist bei unserem Versuchstier zunächst durch den in die zweite Krankheitsperiode fallenden Höhepunkt der Krankheitserscheinungen gekennzeichnet, wobei auch der bis dahin beobachtete Stickstoffansatz plötzlich sistiert. Auffallenderweise folgen nun zwei Perioden mit wiederum steigendem Stickstoffansatz (3. und 4. Periode). Man könnte nun geneigt sein, diese Erscheinung als Folge der allmählich eintretenden Genesung zu betrachten, wenn sich nicht in der folgenden 5. Periode ein abermaliger Stillstand des Stickstoffansatzes gezeigt hätte. Die Verhältnisse liegen hier aber sicher anders. Der Stickstoffansatz in der dritten und vierten Krankheitsperiode ist nicht gleichbedeutend mit

dem Ansatz in der Vorperiode und ersten Krankheitsperiode, denn hier handelt es sich zweifellos um durch die Trichineneinwanderung in die Muskulatur des Hundes veränderte Stoffwechselvorgänge, die eine zwanglose Erklärung durch die veränderte Wasserausscheidung finden. Mit dem Eintritt der »Muskeltrichinosis« läßt sich nach einer vorübergehenden Vergrößerung der ausgeschiedenen Harn- und Stickstoffmenge eine Retention von Wasser und von Stickstoffsubstanz feststellen, der das gleichzeitig rapid ansteigende Körpergewicht entspricht. Bekanntlich vollzieht sich die Entwicklung der jungen Trichine von der Einwanderung in die Muskulatur bis zur Einrollung und Einkapselung innerhalb eines Zeitraums von etwa vier Wochen, in dem auch die charakteristischen Krankheitssymptome der Trichinosis auftreten. Diese Aufspeicherung von Wasser und stickstoffhaltigen Substanzen im trichinösen Organismus ist aber eine vorübergehende, für das Stadium der Muskeltrichinosis charakteristische Erscheinung, wie der eine von uns[1]) auch durch die chemische Untersuchung trichinöser Organe, vor allem der Muskeln, nachweisen konnte. Sobald die Entwicklung der Trichine bis zur Kapselbildung gediehen ist, beginnt das Stadium der Rückbildung, das in chemischer Hinsicht dadurch charakterisiert ist, daß die in der Muskulatur angesammelten Zerfallsprodukte je nach dem Grade der Infektion und der Widerstandsfähigkeit des trichinösen Organismus mehr oder weniger schnell zur Resorption und Ausscheidung gelangen. Bei dieser Ausschwemmung kommt es zur Abnahme des Körpergewichts, die in manchen Fällen eine ganz außerordentliche werden kann. Im vorliegenden Versuch lassen sich die Folgen dieser in dem Körper des infizierten Hundes sich abspielenden Vorgänge während der fünften Periode deutlich erkennen. Bei gleichzeitiger Zunahme der Harnmenge und des ausgeschiedenen Stickstoffs nimmt das Körpergewicht wieder ab. Die Gewichtsmengen der Fäces und ihr Wassergehalt haben für die Beurteilung dieser Veränderungen nur eine untergeordnete Bedeutung und können vernachlässigt werden. In der Tabelle Nr. 2 ist das Verhalten von Körpergewicht, Harnmenge und Stickstoffausscheidung graphisch dargestellt.

Bekanntlich gehören zu den am frühesten auftretenden Symptomen der trichinösen Erkrankung das Gefühl der sogenannten »Muskellähmigkeit«, Muskelschmerzen und Ermüdungserscheinungen. Es war also

1) F. Flury, Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Trichinen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 164 (1913).

naheliegend, hier an Vergiftungssymptome infolge Anhäufung von Stoffwechselprodukten zu denken, zumal sich bei Versuchen des einen von uns gezeigt hatte, daß sich manche für die Trichinosis charakteristische Muskelerscheinungen auch bei Tieren durch Injektion von

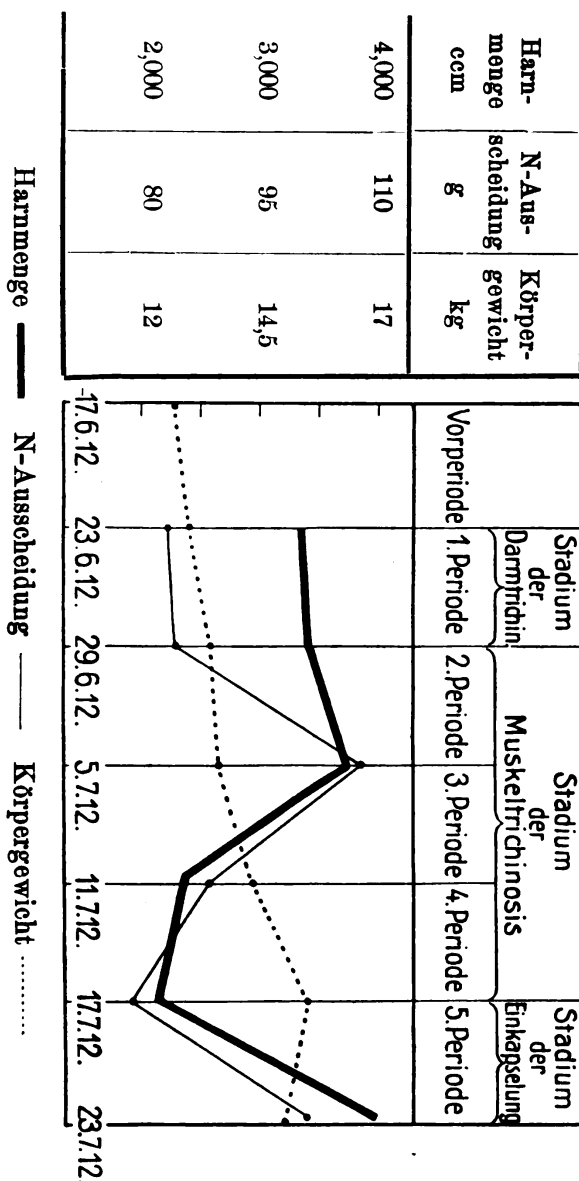


Tabelle 2.
Verhalten von Harnmenge, Stickstoffausscheidung und Körpergewicht beim Hund I.

Extrakten normaler, insbesondere aber auch trichinöser Muskeln herbeiführen lassen. Zunächst kamen hier in Betracht das als Ermüdungsstoff schon von Ranke angesprochene Kreatin und weiter vielleicht auch Substanzen aus der Puringruppe. Man konnte erwarten, daß Stoffwechselveränderungen auch in dem Kreatiningehalt

des Harns und Purinbasenstickstoff zum Ausdruck kommen müßten. Bei der Bestimmung des Kreatinins nach Folin und des Purinstickstoffs nach Krüger und Schittenhelm wurden folgende Werte erhalten:

Tabelle 3.

Ausscheidung von Purinbasen und Kreatin im Harn des Hundes Nr. 1.

Zeit	Purinstickstoff des Harns		Kreatinin des Harns	
	%	in der Gesamtmenge g	%	in der Gesamtmenge g
Vorperiode	0,00165	0,05922	0,0238	0,8568
1. Periode	0,00084	0,03082	0,0180	0,5498
2. »	0,00273	**0,10347**	0,0578	**2,3906**
3. »	0,00245	0,06615	0,0460	**1,2420**
4. »	0,00228	0,05628	0,0320	0,7776
5. »	0,00128	0,05056	0,0261	1,0309

Aus der Tabelle 3 ergibt sich die auffallende Tatsache, daß sowohl Purinstickstoff als auch Kreatinin in der ersten Periode, die also mit dem Auftreten der Ermüdungserscheinungen bei dem Hunde zusammenfällt, absolut und relativ vermindert sind. Auf diese verminderte Ausscheidung folgt dann in beiden Fällen, in der zweiten und dritten Periode eine Vermehrung, und schließlich nähern sich in der vierten und fünften Periode die erhaltenen Zahlen wieder den normalen Werten. Der Purinbasenstickstoff ist in der zweiten Periode fast um das Doppelte, das Kreatinin etwa um das Dreifache vermehrt. Berücksichtigt man zunächst nur die Koinzidenz der verminderten Ausscheidung des Kreatinins, das chemisch sicher in genetischem Zusammenhang mit dem Kreatin, dem in den Muskeln enthaltenen »Ermüdungsgift«, steht, und weiter auch der als Muskelgifte bekannten Purinbasen, so könnte man ohne weiteres darin eine Bestätigung der oben ausgesprochenen Vermutung erblicken. Zum sicheren Nachweis eines Zusammenhanges der verminderten Ausscheidung solcher giftiger Stoffwechselprodukte mit den genannten Krankheitserscheinungen gehört aber auf der anderen Seite doch auch der experimentelle Beweis, daß diese Stoffe auch wirklich im trichinösen Organismus zurückgehalten werden. Nun ist das aber nach eingehenden Untersuchungen, deren Ergebnisse in der vorhergehenden Mitteilung[1]) veröffentlicht sind, durchaus nicht der Fall, denn es wurden gerade die stark trichinösen Muskeln in den ersten

1) F. Flury, a. a. O. S. 164, 1.

Stadien der Muskeltrichinose ärmer an Purinen und Kreatin gefunden als normale. Die Ursachen der Ermüdungserscheinungen sind demnach in anderen Verhältnissen zu suchen. Auch im Verhalten der Diazoreaktion des Harns zeigte sich ein sehr deutlich erkennbarer Unterschied während der einzelnen Krankheitsperioden. Der normale Harn der Vorperiode gab die charakteristische Rotfärbung in ganz geringem Maße. In der ersten Periode nahm die Intensität sehr deutlich zu und erreichte ihren höchsten Grad, etwa die vierfache Intensität, in der zweiten Periode, die durch die stärksten Krankheitserscheinungen und die reichlichste Ausscheidung von Purinen und Kreatinin besonders gekennzeichnet ist. In den folgenden drei Perioden hielt die Färbung noch in zwei- bis dreifacher Intensität an.

Die Stärke der Diazoreaktion wurde mittels des Kolorimeters von Duboscq bestimmt. Es gelingt leicht, durch Versetzen einer n/2 Kaliumbichromatlösung mit wenigen Tropfen n/10 Kaliumpermanganat eine längere Zeit haltbare Vergleichslösung zu erhalten.

II. Stoffwechselversuch.

Katze Nr. 1.

Der Versuch wurde gleichzeitig mit dem vorstehenden durchgeführt und erstreckt sich wie dieser auf einen Zeitraum von 36 Tagen, den wir in sechs Perioden teilten. Auch hier wurde ein älteres gesundes Tier ausgesucht, um etwaige durch das Wachstum bedingte Stoffwechselvorgänge auszuschließen. Da bei Vorversuchen eine ausschließliche Fütterung mit Milch und Brot sich nicht bewährt hatte, wählten wir folgende Nahrung:

75 g Pferdefleisch,
25 g getrocknetes Brot,
5 g Schweinefett,
0,5 g Kochsalz und
150 g Wasser.

Die Behandlung des Futters und der täglichen Ausscheidungen war die gleiche wie im vorigen Versuch.

Nach der Vorperiode wurde das Tier infiziert, indem am 23. VI. 12 an Stelle des Pferdefleisches schwach trichiniges Schweinefleisch verfüttert wurde. Da sich aber in den folgenden zehn Tagen im Verhalten des Tieres keine charakteristische Änderung feststellen ließ, vermuteten wir einen Mißerfolg der Infektion oder wenigstens eine

außerordentlich schwache Infektion und verfütterten beim Beginn der dritten Periode am 6. VII. 12 nochmals trichinöses Schweinefleisch.

Nach der zweiten Infektion traten sehr bald die Zeichen einer trichinösen Erkrankung ein. Schon das bei der wiederholten Fütterung gereichte Schweinefleisch wurde nur ungern und unvollständig verzehrt; auch von der gewohnten Nahrung nahm die Katze am folgenden Tage nur einen geringen Teil zu sich und erbrach in der darauffolgenden Nacht. Der Kot wurde von nun an weich und blieb vier Tage lang flüssig. Während dieser Zeit war auch die Freßlust stark herabgesetzt, ein Teil des Futters blieb unverzehrt; der Rest wurde zur Stickstoffbestimmung sorgfältig gesammelt. Vom 10. VII. 12 an trat wieder Besserung ein, der Appetit kehrte zurück, die Darmentleerungen wurden wieder normal, und als einziges Zeichen der noch bestehenden Erkrankung war nur noch eine auffallende Bösartigkeit und Gereiztheit des vorher zutraulichen Tieres bemerkbar. Seitens der Muskulatur waren keine schwereren Symptome festzustellen, doch ließen das vorsichtige Auftreten beim Gehen und das auffallend häufige Beschnuppern der Extremitäten auch eine Erkrankung der Muskeln vermuten.

Über das Verhalten des Stoffwechsels und des Körpergewichtes gibt die folgende Tabelle 4 (Seite 224) Auskunft.

Der ersten Fütterung mit trichinösem Fleische folgt zunächst wie beim Hund 1 (S. 218) eine vermehrte Harnausscheidung, die sich in der zweiten Periode noch vergrößert. In der dritten Periode, in deren Beginn die zweite Fütterung fällt, sehen wir gleichzeitig mit den schwersten Erkrankungssymptomen dagegen eine sehr starke Verminderung der Harnmenge eintreten, die auch noch in der darauffolgenden vierten Periode andauert und erst in der fünften Periode von verstärkter Diurese gefolgt ist. Daß die geringere Wasserausscheidung durch die Nieren nicht etwa eine Folge der in der dritten Periode aufgetretenen Durchfälle sein kann, ließ sich schon aus den verhältnismäßig geringen Wassermengen des Kotes schließen, noch mehr aber aus der Beobachtung, daß die verminderte Diurese noch in der nächsten Periode (4), nachdem die Darmentleerungen bereits wieder normale Konsistenz angenommen hatten, unverändert fortbestand. Die verminderte Harnausscheidung ist also zweifellos eine Folge der durch die Einwanderung der Trichinen bedingten Retention von Wasser in den Körpergeweben des Versuchstieres. Mit dem Abklingen der Krankheitserscheinungen sehen wir wie beim Hunde so auch bei der Katze

Tabelle 4.

Stickstoffhaushalt, Harnmenge und Körpergewicht der Katze Nr. 1.

Datum	Stickstoff-aufnahme durch die Nahrung g	Stickstoff-ausscheidung im Harn g	im Kot g	in Summe g	Stick-stoff-bilanz g	Harn-menge ccm	Körper-gewicht kg	Bemerkungen
Vorperiode 17. VI. bis 23. VI. 12	18,57	19,95	3,71	23,66	— 5,09	750	am 17. III. 12 3,18	
1. Periode 23. VI. bis 29. VI. 12	18,22	14,99	2,93	17,92	+ 0,30	850	am 23. VI. 12 3,14	Fütterung mit trichinösem Schweinefleisch am 23. VI. 12
2. Periode 29. VI. bis 5. VII. 12	18,26	13,92	3,65	17,57	+ 0,69	980	am 1. VII. 12 3,15 am 5. VII. 12 3,12	
3. Periode 5. VII. bis 11. VII. 12	14,25	12,42	3,53	15,95	— 1,70	625	am 11. VII. 12 3,010	Wiederholte Fütterung mit trichinösem Schweinefleisch am 6. VII. 12. Durchfälle
4. Periode 11. VII. bis 17. VII. 12	17,91	12,23	4,64	16,87	+ 1,04	650	am 17. VII. 12 2,98	
5. Periode 17. VII. bis 23. VII. 12	17,95	12,40	2,35	14,75	+ 3,20	860	am 23. VII. 12 3,11	

schließlich wieder den gleichen Regenerationsprozeß in der abermaligen Verstärkung der Wasserausfuhr (Periode 5) eintreten.

Das Tier befand sich in der Vorperiode nicht im Stickstoffgleichgewicht, doch konnte die Fütterung nur mit frischem trichinösen Schweinefleisch vorgenommen werden, da sich bei früheren Versuchen gezeigt hatte, daß die Katzen älteres, längere Zeit aufbewahrtes trichinöses Fleisch meist nicht berührten. Mit Rücksicht auf die zweimalige Infektion und den außerordentlich leichten Verlauf der Krankheit, die nicht völlig gleichmäßige Ernährung (Erbrechen) wird man sich bei der Deutung der eingetretenen Stoffwechsel-

änderungen vorsichtigere Beschränkung auferlegen müssen als beim vorhergehenden Versuch. Auch die Veränderungen im Körpergewicht, das während des ganzen Versuches nur wenig abnahm, sind so geringfügig, daß sie bei der unregelmäßigen Kotentleerung und mangelhaften Abgrenzung desselben kaum in Rechnung gesetzt werden können. Gleichwohl lassen sich auch bei diesem Versuch Änderungen im Stoffwechsel erkennen, die zweifellos mit der Krankheit in Zusammenhang stehen und in den Ergebnissen des Versuches am Hund weitere Analogien finden, insbesondere wenn wir auch die Ausscheidung von Purinbasen und Kreatinin im Harn einer vergleichenden Prüfung unterziehen.

Tabelle 5.

Verhalten des Harns. Katze 1.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	N in %	N in der Gesamtmenge	Purin-N		Kreatinin	
					%	in der Gesamtmenge	%	in der Gesamtmenge
	ccm			g		g		g
Vorperiode	750	1,039	2,66	19,95	0,00105	0,00787	0,0250	0,1875
1. Periode	850	1,036	1,76	14,99	0,00042	0,00357	0,0405	0,3442
2. »	980	1,026	1,42	13,92	0,00203	**0,0198**	0,0810	**0,793**
3. »	625	1,030	1,99	12,42	0,00336	**0,0200**	0,0870	0,5437
4. »	650	1,025	1,88	12,23	0,00175	0,01137	0,1800	**1,170**
5. »	860	1,024	1,44	12,40	0,00182	0,01405	0,1159	0,9967

Bezüglich des Stickstoffhaushaltes läßt sich eine fast gleichmäßig verlaufende Abnahme der Stickstoffausscheidung feststellen, die wir ungezwungen als durch die Trichinosis bedingte Retention ansehen können. Während sich aus der Stickstoffbilanz keine zwingenden Schlüsse ziehen lassen, ergeben sich bei den Purinbasen Befunde, die an die Beobachtungen beim Hund erinnern. Auch hier zeigt sich zunächst in der ersten Periode eine absolute und relative Verminderung derselben im Harn um mehr als die Hälfte (auf die Gesamtmenge bezogen), der eine Vermehrung um etwa das $2^1/_2$fache folgt. Der Kreatiningehalt findet eine, in der vierten Periode bis zum Sechsfachen der normalen Menge, ansteigende Vermehrung.

Die Diazoreaktion war nicht so deutlich ausgeprägt wie beim

Hund, sie trat aber auch bei diesem Versuche in der ersten Periode auf, erreichte in der zweiten Periode ihren Höhepunkt und war in den folgenden Perioden dauernd positiv.

III. Stoffwechselversuch.

Katze Nr. 2.

Aus dem vorigen Versuch ergibt sich, daß schon bei sehr leichter Infektion Stoffwechselversuche an trichinösen Katzen mit Schwierigkeiten verbunden sind. Diese steigern sich aber noch mehr, sobald schwerere Erkrankungen der Versuchstiere eintreten. Wenn es auch in solchen Fällen unmöglich ist, ein absolut genaues Bild zu erhalten, so haben immerhin auch lückenhafte Stoffwechselversuche in einer oder der anderen Richtung einen gewissen Wert. Sie ergänzen vollständigere Versuche vorteilhaft, wie folgendes Beispiel zeigt.

Aus diesem Grunde möchten wir an dieser Stelle einen solchen Versuch wiedergeben, bei dem die außerordentlich schwere Erkrankung des Magen- und Darmkanals in der zweiten und dritten Krankheitswoche zuverlässige zahlenmäßige Bestimmungen nicht gestattete.

Das Versuchstier verweigerte zeitweise jede Nahrungsaufnahme und litt an häufigem Erbrechen und längerdauernden Durchfällen, so daß auch eine zuverlässige Harnuntersuchung unmöglich wurde. Es handelte sich um eine vorher gesunde kräftige Katze, die täglich mit einem aus 100 g feingehacktem Pferdefleisch 100 g Wasser und 0,5 g Kochsalz gekochten Brei gefüttert wurde. Nach einer Vorperiode von fünf Tagen wurde sie mit sehr stark trichinösem Kaninchenfleisch infiziert.

Sie zeigte bereits am folgenden Tage die schon beschriebenen Krankheitserscheinungen, verringerten Appetit, Erbrechen, starke Empfindlichkeit gegen Berührung, ferner traten nach einigen Tagen häufige Durchfälle auf. Während der folgenden zwei Wochen vermied die Katze ängstlich jede Bewegung und verbrachte einen großen Teil des Tages schlafend. Da der Harn meistens mit den flüssigen Darmentleerungen vermischt war, waren exakte Bestimmungen erst wieder in der vierten und fünften Krankheitswoche durchführbar. In dieser Zeit trat eine zunehmende Besserung des Allgemeinbefindens ein, und das Tier wurde wieder zutraulicher. Nur die Durchfälle hielten an, so daß von einer chemischen Untersuchung der Fäces Abstand genommen wurde.

Das Verhalten des Harns und des Körpergewichts geht aus der folgenden Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6.

Verhalten des Harns der Katze Nr. 2.

Zeit	Stickstoff-aufnahme durch die Nahrung g	Stickstoff-ausscheidung im Harn g	Stickstoff-bilanz g	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht des Harns	Stickstoff-gehalt des Harns %	Kreatinin Gesamt-ausscheidung g	Kreatinin %	Diazo-reaktion	Körper-gewicht kg	Bemerkungen
1. II. bis 5. II. 12 Vorperiode	—	17,22	—	710	1,022	2,43	0,0710	0,01	—	am 1. II. 12 2,650	
6. II. bis 12. II. 12 1. Periode	24,50	22,61	+ 1,89	850	1,024	2,66	0,0765	0,009	—		Fütterung mit trichinösem Kaninchenfleisch am 6. II. 12.
13. II. bis 26. II. 12 2. und 3. Periode	—	—	—	—	—	—	—	—	—	am 16. II. 12 2,520	Sehr schwere Erkrankung mit Erbrechen und Durchfällen.
27. II. bis 4. III. 12 4. Periode	24,59	**32,59**	— 8,00	480	**1,063**	**6,79**	**0,464**	**0,096**	+++	am 4. III. 12 2,440	Zunehmende Besserung.
5. III. bis 11. III. 12 5. Periode	23,38	30,08	— 6,70	890	1,028	3,38	0,267	0,03	++	am 11. III. 12 2,100	

Bei diesem Versuch fällt die außerordentlich stark vermehrte Stickstoffausscheidung in der 4. und auch noch in der 5. Woche besonders auf. In der 4. Woche übersteigt allein die durch den Harn ausgeschiedene Stickstoffmenge die Einfuhr um 32,9 %, in der 5. Woche noch um 28,7 %. Der verminderten Harnmenge entsprechen das ganz abnorm hohe spezifische Gewicht, und der hohe Gehalt an Stickstoff und an Kreatinin. Der Gehalt an letzterem ist in der 4. Woche um das Zehnfache vermehrt, auch tritt in dieser Periode die Diazoreaktion am stärksten auf. Die Gewichtsabnahme des Tieres betrug nach 5 Wochen 550 g, entsprechend 20,7 % des ursprünglichen Körpergewichtes.

Am 9. V. 12 wurde das Tier getötet. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Muskeln ergab sich eine außerordentlich schwere Infektion mit Trichinen; besonders die Muskulatur der vorderen Körperhälfte war größtenteils weitgehend zerfallen und so dicht mit Parasiten besät, daß stellenweise eine eingekapselte Trichine dicht neben der anderen lag.

Während zu den bisher beschriebenen Versuchen Fleischfresser verwendet wurden, war es schließlich wünschenswert, ähnliche Versuche auch an Pflanzenfressern anzustellen, wodurch ein weiterer Anhaltspunkt zu gewinnen war, ob und wie weit sich die im Tierversuch erhobenen Befunde auch auf die menschliche Pathologie übertragen lassen. Es sprechen manche Gründe dafür, daß keine prinzipiellen Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen vorhanden sind; dies dürfte auch das Ergebnis der folgenden Versuchsreihe an Kaninchen dartun.

Versuch 4.

Kaninchen.

Von drei Kaninchen von 2,6 bis 2,7 kg Körpergewicht, die täglich mit 500 g Rüben gefüttert wurden, wurden zwei mit trichinigem Fleisch infiziert[1]). Die ausgeschiedenen Harnmengen wurden täglich gemessen und zur Bestimmung von Kreatinin nach Folin gesammelt. Der Harn trichinöser Kaninchen zeigte niemals die Diazoreaktion.

Die ausgeschiedenen Harnmengen und das Verhalten des Kreatinins im Harn ergeben sich aus folgender Zusammenstellung:

---

1) Das Fleisch wurde in kleinen Stückchen, zum Teil mit Rübenschnitzeln gemischt, mit der Pinzette an die Tiere verfüttert, die es meist ohne besonderes Widerstreben zu sich nahmen.

Tabelle 7.

Verhalten von Harnmenge und Kreatiningehalt des Harns bei den Kaninchen Nr. I, II und III.

Datum	Tier	Harn-menge ccm	Kreatinin in 100 ccm g	Kreatinin pro Tag g	Bemerkungen
12. XI. 12	Kontroll-kaninchen normal	250	0,0333	0,08325	
13. » »	Nr. I	240	0,0221	0,05204	
14. » »	»	—	—	—	
15. » »	»	400	0,0307	0,12280	Harn von 2 Tagen.
16. » »	»	350	0,0333	0,11650	
17. » »	»	—	—	—	
18. » »	»	600	0,0307	0,18420	Harn von 2 Tagen.
Täglicher Durchschnitt beim Kontrolltier Nr. I		263	0,0300	0,07983	
23. X. 12	Kaninchen grau	220	0,026	0,0572	
24. » »	Nr. II	300	0,032	0,0960	
25. » »	»	280	0,2960	0,08288	
26. » »	»	290	0,032	0,09280	Am 26. X. 12. Fütterung mit trichin. Fleisch.
Täglicher Durchschnitt beim Tier Nr. II vor der Infektion		270	0,0299	0,0822	
12. XI. 12	Kaninchen grau	285	0,0240	0,0684	3. Krankheitswoche.
13. » »	Nr. II	215	0,0205	0,044075	
14. » »	»	210	0,0296	0,06216	
Täglicher Durchschnitt beim Tier Nr. II nach trichin. Infektion		236	0,0247	0,05821	
23. X. 12	Kaninchen Scheck.	270	0,0307	0,08289	
24. » »	Nr. III	250	0,0260	0,0650	
25. » »	»	245	0,0380	0,0931	
26. » »	»	310	0,0363	0,1125	
Täglicher Durchschnitt beim Tier Nr. III vor der Infektion		268	0,0327	0,08837	Am 26. X. 12. Fütterung mit trichin. Fleisch.

Fortsetzung von Tabelle 7.

Datum	Tier	Harnmenge ccm	Kreatinin in 100 ccm g	Kreatinin pro Tag g	Bemerkungen
12. XI. 12	Kaninchen Scheck.	290	0,0220	0,0638	3. Krankheitswoche.
13. » »	Nr. III	215	0,0266	0,04644	
14. » »	»	175	0,0444	0,07992	
15. » »	»	140	0,0444	0,06216	
16. » »	»	110	0,0333	0,03663	
Täglicher Durchschnitt beim Tier Nr. III nach trichin. Infektion		186	0,0341	0,06342	Am 17. XI. 12 tot aufgefunden.

Zusammenstellung der erhaltenen Durchschnittszahlen.

Tier	Tägliche Harnmenge im Durchschnitt ccm	Kreatiningehalt des Harns %	Kreatiningehalt des Harns pro Tag
Kontrolltier Nr. I	263	0,0300	0,07983
Versuchstier Nr. II vor der Infektion .	270	0,0299	0,0822
Versuchstier Nr. III vor der Infektion .	268	0,0327	0,08837
Versuchstier Nr. II nach der Infektion .	236	0,0247	0,05821
Versuchstier Nr. III nach der Infektion .	186	0,0341	0,06342

Aus der Zusammenstellung ergeben sich deutlich in der dritten Krankheitswoche Verringerung der Harnmenge und der täglich ausgeschiedenen Kreatininmenge auf der Höhe der Erkrankung, also Erscheinungen, die in analoger Weise beim Hund und zum Teil auch bei der Katze beobachtet wurden. Auch bei Meerschweinschen dürften die Verhältnisse ähnlich liegen, wenigstens zeigen diese Tiere in den ersten Wochen eine Zunahme des Körpergewichts, im weiteren Verlaufe der Erkrankung jedoch wieder eine Abnahme; diese Beobachtung wurde auch von Stäubli[1]) bei acht Meerschweinchen, von denen sieben starben, gemacht. Nach unseren Befunden kann diese Gewichtszunahme nicht als Zeichen eines be-

1) C. Stäubli, a. a. O. S. 140.

sonderen Wohlbefindens aufgefaßt werden; sie ist nichts anderes als eine Folge des ödematösen Zustandes der Gewebe bei Beginn der Muskeltrichinosis. Hierfür sprechen die von uns beobachtete Wasserretention und die Vermehrung des Wassergehalts im frisch trichinigen Muskel.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht Klarheit darüber zu schaffen, ob und wie weit Stoffwechselstörungen beim Zustandekommen der für die Trichinosis eigentümlichen Krankheitserscheinungen beteiligt sind. Aus den an Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführten Versuchen ergibt sich im wesentlichen folgendes. Der Stickstoffhaushalt erfährt im Verlaufe der Trichinosis wesentliche Veränderungen. Im Frühstadium der Muskeltrichinosis kann beträchtlicher Stickstoffansatz erfolgen, der jedoch nicht als Teilerscheinung normalen Wachstums oder besonderen körperlichen Wohlergehens angesehen werden darf, vielmehr ein pathologischer Vorgang ist, bei dem gegebenenfalls unter Zunahme des Körpergewichts im Organismus eine Retention stickstoffhaltiger Zerfallsprodukte des Muskels stattfindet. Diese Retention fällt zeitlich mit der Wachstumsperiode der in die Muskeln eingedrungenen jungen Trichinen zusammen. Sobald die Entwicklung der Parasiten bis zur Einrollung und Kapselbildung fortgeschritten ist, zeigt sich auch ein im Stoffwechsel deutlich erkennbarer Umschlag, der als Rückbildungsprozeß der sich vorzugsweise in den Muskeln vollziehenden Änderungen aufzufassen ist und seinen Ausdruck in gesteigerter Stickstoffabgabe findet. Diese vermehrte Stickstoffausfuhr ist offenbar durch die Ausscheidung der Muskelzerfallsprodukte bedingt. Außer dem Stickstoffhaushalt weist auch der Purinbasen- und Kreatininstoffwechsel eigentümliche Veränderungen auf. Sowohl bei der Katze als auch beim Hund ist die Menge der ausgeschiedenen Purinbasen im Anfange vermindert, im weiteren Verlaufe der Krankheit dagegen vermehrt. Das Kreatinin im Harn war auf der Höhe der Krankheit beim Hund verringert, seine Menge nahm aber im weiteren Verlaufe der Trichinosis sehr beträchtlich zu. Diese anfängliche Verminderung in der Kreatininausscheidung war auch bei Kaninchen zu beobachten, während die vermehrte Kreatininausfuhr in den späteren Krankheitsstadien sehr deutlich auch bei der Katze erfolgte. Beim Hunde und bei den Katzen zeigte sich während der Muskeltrichinosis intensive Diazoreaktion des Harns; dieselbe fehlte bei Kaninchen. Die

obengenannten Veränderungen im Stoffwechsel stehen in engem Zusammenhang mit dem Wasserhaushalt des trichinösen Organismus. Während sich beim Beginn der Muskeltrichinosis vorübergehend eine verstärkte Diurese einstellen kann, zeigte sich bei unseren Versuchen regelmäßig eine bald eintretende mehr oder weniger starke Verminderung der ausgeschiedenen Harnmenge, die erst beim Abklingen der trichinösen Krankheitserscheinungen von erhöhter Diurese abgelöst wird.

Durch die mitgeteilten Ergebnisse wird der Beweis geliefert, daß die Trichinosis von einschneidenden Störungen im Stoffwechsel begleitet sein kann, deren Auftreten zeitlich zusammenfällt mit der Einwanderung der jungen Parasiten in die Körpermuskulatur, ihrem Wachstum und ihrer Entwicklung zur Kapseltrichine. Als chemischer Ausdruck der schweren Schädigung des Wirtes geben sie ein anschauliches Bild von der Zerstörung der befallenen Muskelfasern und der darauffolgenden Reaktion des Organismus, die bei normalem Verlaufe der Krankheit nach einer Periode der Retention zur Resorption und Ausscheidung der Zerfallsprodukte führt.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Zur experimentellen Pathologie und Therapie der Asthma bronchiale.

Von

M. Cloetta.

(Mit 10 Kurven.)

Die nachstehenden Untersuchungen sind unternommen worden in der Absicht:

1. die Mechanik des Asthmaanfalles festzustellen, wenn derselbe durch toxische Einflüsse hervorgerufen worden war und

2. die Art der therapeutisch-mechanischen Einwirkung der Mittel zu prüfen, welche sich bis jetzt im Asthmaanfall besonders bewährt haben. Trotz der zahlreichen Bearbeitung, welche die Pathologie des Asthmas gefunden, sind wir doch noch nicht genauer über die relativen und absoluten mechanischen Veränderungen, welche die Lunge dabei erfährt, orientiert. Jedenfalls darf man nach den Untersuchungen von Staehelin und Schütze[1]) als erwiesen ansehen, daß der Asthmatiker nicht weniger Luft ein- und ausatmet als der Gesunde, wohl aber ist die Art der Atmung abnormal. Die vom klinischen Standpunkt aus wahrscheinlichste, aber unbewiesene Ansicht geht dahin, daß unter normalen Verhältnissen die spontane Ausatmung zu einer Herabsetzung der Luftmenge in der Lunge bis auf etwa das Doppelte der Residualluft führe, während der Asthmatiker bei der Exspiration die Widerstände des Bronchialmuskelkrampfes nicht mit den gewöhnlichen Exspirationskräften zu überwinden vermöge und daß deshalb ein größeres Quantum Luft als Residual- und Reserveluft zusammen bei der Exspiration in der Lunge zurückbleibe. In diesem Sinne sind die Verhältnisse letzthin in klarer Weise von Stäubli[2]) dargestellt worden. Es wäre also zu untersuchen, in

1) Staehelin und Schütze, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LXXV, 1912.
2) C. Stäubli, Münch. med. Wochenschr. Nr. 3, 1913.

welcher Weise sich die Proportion zwischen den verschiedenen Luftgrößen der Lunge (Residual-, Reserve-, Atmungs-Komplementärvolumen) beim Bronchospasmus verschiebt gegenüber der Norm, bzw. sich verschieben kann. Vollständig fehlt uns ferner die Kenntnis darüber, wie sich die Hemmung der Lungenventilation auf In- und Exspiration vergleichsweise verteilt und wie groß die absoluten mechanischen Behinderungen im Vergleich zu den normalen Widerständen sind, bzw. in welchem Verhältnis die für die normale In- und Exspiration verwendeten Kräfte stehen zu denen, welche vom asthmatischen Bronchialmuskelkrampf gefordert werden. Erst nach Lösung dieser mechanisch dynamischen Fragen wird es möglich sein, bestimmt zu entscheiden, auf was für Umstände die Atemnot des Asthmatikers zurückzuführen ist. Denn wenn es richtig ist, daß der Asthmatiker eher ein größeres Ventilationsvolumen aufweist als der normale, so kann die Unvollständigkeit der Lufterneuerung nicht die Ursache der Dyspnoe sein. Diese letztere wäre, falls sich nicht noch andere störende Einflüsse nachweisen lassen, wohl in der Hauptsache zurückzuführen auf die Ermüdung bei der ungewohnten Atmungstätigkeit. Es ist aber die Dyspnoe nach allen Angaben der Kliniker eine objektive, und deshalb muß mit der Wahrscheinlichkeit noch anderer Störungen gerechnet werden, über die wir aber noch nichts Bestimmtes wissen. Ob diese Annahme zutrifft und welcher Art die betreffenden Störungen sind, das läßt sich erst entscheiden, wenn die Art und Größe der Volumenveränderungen der Lunge während des Bronchospasmus besser bekannt sind.

Um diese gegenseitigen Beziehungen studieren zu können, war erforderlich genau zu kennen:

1. die Kraft, welche notwendig ist, um die normale Lunge des lebenden Tieres bis zu einer gewissen Inspirationsgröße zu dehnen;
2. die spontane Retraktionsgröße der so gedehnten Lunge;
3. die Veränderungen, welche diese beiden Größen erleiden, wenn der Tonus der Bronchialmuskulatur gesteigert und die Sekretion der Schleimhaut vermehrt ist (asthmatischer Zustand);
4. Grad und Art der Rückbildungsfähigkeit dieser pathologischen Zustände durch medikamentöse Einflüsse.

Um diesen Forderungen gerecht werden zu können, habe ich mich einer Versuchsanordnung bedient, wie ich sie kürzlich beschrieben habe zum Zwecken der Feststellung der normalen Elastizi-

tätsverhältnisse der lebenden Lunge[1]). Das Prinzip ist kurz folgendes; Bei einem narkotisierten Tier (Katze, Hund) wird die rechte Brustwand reseziert und die Lunge in einen passenden Plethysmographen eingeschlossen[2]). Dann wird in dem gläsernen Pleuraraum durch Ausfließenlassen von Quecksilber ein negativer Druck erzeugt (Inspiration) und die entsprechende Volumzunahme der Lunge in dem Pleuraraum gleichzeitig gemessen. Die ganze Versuchsanordnung ist so, daß sowohl die Druckänderungen als auch die entsprechenden Volumina graphisch auf einer Trommel registriert werden können, so daß während des Versuches selber gar keine Ablesungen nötig sind, sondern automatisch für jeden Atemzug die betreffenden Größen sich registrieren. Die beistehende Zeichnung (Fig. 1) zeigt das Schema einer solchen Registrierungskurve. Dieselbe liefert also stets für den ganzen In- und Exspirationsvorgang

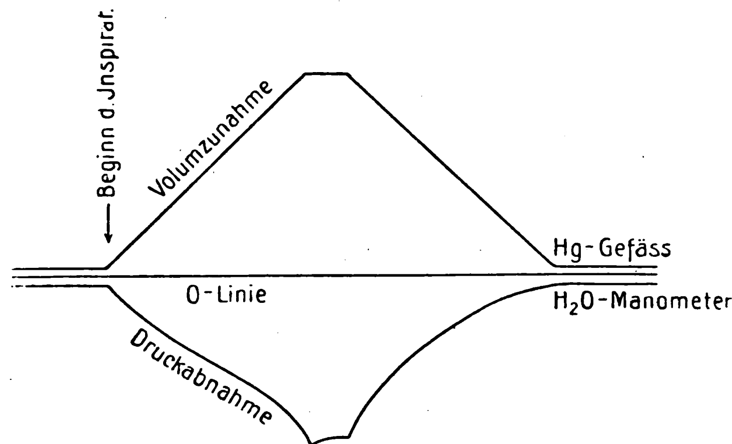


Fig. 1.

die einer jeden Druckdifferenz entsprechende Volumänderung der Lunge; mit anderen Worten, man erhält so die genauen inspiratorischen und exspiratorischen Dehnungskurven der Lunge.

Die erwähnten Versuche haben ergeben, daß die Lunge innerhalb gewisser Grenzen sich als ein vollkommen elastisches Organ erweist. Wird nämlich durch einen negativen Druck von etwa 5 cm H_2O die Lunge bis zu einem gewissen Volumen inspiriert, so übt sie bei ihrer Retraktion wiederum einen elastischen Zug in demselben Betrag aus. Der Exspirationsvorgang ist somit innerhalb be-

1) M. Cloetta, Pflügers Archiv Bd. 152, S. 339.

2) Über die operative Technik siehe M. Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 147, Bd. 66, S. 409.

stimmter Grenzen als eine rein elastische Funktion der Lunge anzusehen. Erst bei höheren Graden der Dehnung tritt ein kleiner Kraftverlust bei der Exspiration auf, der aber wahrscheinlich beim normal atmenden Individuum nicht beoachtet wird. Infolge dieser hochentwickelten Elastizität verläuft auch die Dehnungskurve der Lunge als fast Gerade, d. h. die Lunge dehnt sich proportional der Druckherabsetzung gleichmäßig aus. Damit waren die physiologischen Grundlagen gegeben, um die pathologischen Abweichen zahlenmäßig erhalten zu können. Die Versuchsanordnung gestaltete sich demnach folgendermaßen:

Nachdem die physiologische Elastizitätskurve einer Lunge bestimmt worden war, erhielt das Tier intravenös eine bestimmte Dosis Pilokarpin oder Pepton Witte oder beides zugleich. Sowie dann die typischen Vaguspule auftraten, wurde, im allgemeinen 2 Minuten nach der Injektion, mit der erneuten Prüfung der Dehnbarkeit und Retraktionsfähigkeit der Lunge begonnen und je nach den Ergebnissen diese Prüfung einige Zeit fortgesetzt. Dann wurden in einer Anzahl der Versuche die therapeutisch erprobten Substanzen Adrenalin und Atropin eingespritzt und wiederum die betreffenden Lungenkurven aufgenommen. Selbstverständlich war bei allen Experimenten die spontane Atmung durch kleine Kuraredosen völlig ausgeschaltet. Technisch ist dabei zu beachten, daß die Operation möglichst rasch ausgeführt werde, und die Dauer der Lungenblähungen nicht mehr als etwa 15 Minuten betrage, weil nachher die Resultate, namentlich bei Pilokarpinanwendung, etwas unsicher werden. Innerhalb dieser Zeit lassen sich aber alle die drei genannten Einwirkungen leicht feststellen und die Lungen sind als völlig normal zu betrachten in bezug auf Zirkulation und Innervation. Ferner empfiehlt es sich, nicht Äther oder Chloroform zur Narkose zu verwenden, da mir wenigstens mehrmals die Experimente dabei zweifelhaft ausfielen. Es beruht dies vielleicht auf einer direkten Einwirkung der betreffenden Dämpfe auf Nerv oder Muskel in der Schleimhaut.

Zur leichteren Orientierung werde ich den ersten Versuch etwas genauer beschreiben.

Versuch 27. III. 13. Katze 2750 g. Urethan-Kurarenarkose. Die rechte Thoraxseite wird reseziert, die Lunge in den Plethysmographen eingeführt; die rechte Carotis mit Hg-Manometer verbunden; in die Trachea eine Insufflationskanüle eingeführt, durch welche Sauerstoff mit 1 cm H_2O Überdruck in mäßiger Menge in die Lunge einströmt. Durch Auslaufenlassen von Quecksilber aus einem erhöhten graduierten Zylinder wird ein Vakuum in dem

Plethysmographen erzeugt, wodurch die Lunge inspiratorisch gedehnt wird. Die dabei erzielte Volumzunahme der Lunge wird graphisch auf der rotierenden Schleife aufgezeichnet und entsprechend dazu auch der negative Druck, welcher zur Erzielung der betreffenden Inspirationsgröße nötig war. Nachdem die Lunge eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, wird das Hg-Gefäß rasch gesenkt, worauf die Lunge infolge der Verringerung des negativen Druckes entsprechend ihrer Elastizität sich spontan wieder retrahiert. Die Volum- und die Druckkurve treffen sich schließlich wieder beim Ausgangspunkt: die normale Respirationsbewegung ist abgeschlossen und registriert (vgl. Fig. 1).

Aus diesen Originalkurven werden die entsprechenden absoluten Kurven dadurch erhalten, daß auf der Originalkurve in gleichmäßigen Abständen Senkrechte durch die Volum- und Drucklinien gezogen werden und die Abstände der so ermittelten Punkte von der Nullinie aus gemessen und auf Millimeterpapier übertragen werden. Allerdings kann die Eintragung der Volumkurven nicht direkt vorgenommen werden, weil erst noch eine Korrektur wegen der Temperaturdifferenz zwischen dem Plethysmographen und dem Quecksilbergefäß, welches den negativen Druck erzeugt, vorgenommen werden muß. Es ist deshalb das gesuchte absolute Volumen der Lunge jeweils erst nach der Formel $V_1 - V_2 = (V'_2 - V'_1)\,\frac{T_1}{T'_1}$ zu berechnen, wobei V_1 = Luftvolumen des Plethysmographen am Anfang, V_2 = Volumen am Ende der Inspiration bedeutet. T_1 ist die absolute Temperatur im Plethysmographen, T'_1 diejenige im Hg-Gefäß. V'_1 und V'_2 sind die Luftvolumina in dem Hg-Gefäß am Anfang und Ende der Inspiration[1]).

Figur 2 zeigt uns die absolute Normalkurve, welche auf diese Weise von dem Tier erhalten wurde. Auf der Abszisse ist der negative Druck in Millimeter Wasser und auf der Ordinate sind die dazu gehörenden Volumina angegeben. Der Anstieg, also die Elastizitätskurve, verläuft auch hier wieder genau so, wie in meinen zahlreichen früheren Elastizitätsprüfungen. Auf der Höhe der Inspiration angelangt, findet während der Umschaltung des Hg-Reservoirs ein kleiner Druckverlust statt, wahrscheinlich verursacht durch CO_2-Diffusion in dem Pleuraraum (Plethysmographen). Die dadurch bedingte Verminderung des negativen Druckes kommt in der geraden Linie zum Ausdruck. Dann beginnt die Exspirationsbewegung. In allen Ver-

1) Für die mathematische Ableitung der Formel siehe Pflügers Arch. a. a. O.

suchen verläuft die Exspirationskurve etwas anders als die der Inspiration, und zwar bei allen Normalversuchen immer in der gleichen Art wie in Figur 2, indem eine kleine Ausbiegung nach oben stattfindet. Man könnte die Exspirationskurve fast als das Spiegelbild der Inspirationskurve bezeichnen. Das Wesentliche aber und auch stets Wiederkehrende bei allen Versuchen an normalen Lungen ist die Tatsache, daß **sowohl die Volum- als auch die Druckkurve sich wieder gleichzeitig beim Nullpunkt einfindet**,

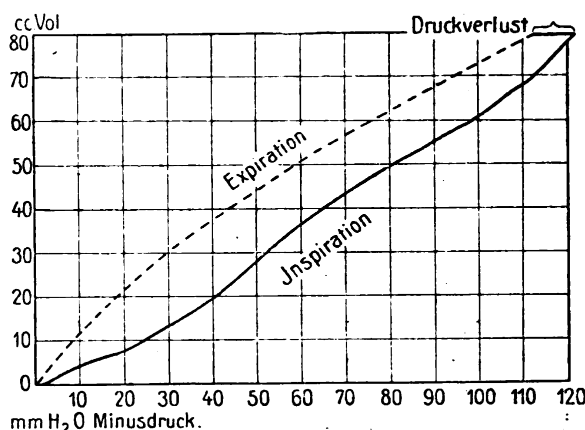


Fig. 2.
Normale In- und Exspirationskurve der Katze.

die Lunge somit spontan zu ihrem Ausgangsvolumen in dem Moment zurückkehrt, wo der negative Druck den Atmosphärendruck wieder erreicht hat. Wird nun die Inspirationsbewegung von neuem begonnen, so verläuft die Kurve wieder vollkommen identisch.

Nachdem so die Normalkurve gewonnen war, wurden dem Tier 2 mg Pilokarpin intravenös eingespritzt. Schon nach 1 Minute waren die typischen Vaguspulse völlig ausgebildet, und nun wurde wiederum die Volum- und Druckkurve einer vollständigen Respirationsbewegung aufgezeichnet und aus derselben wieder die absolute Kurve berechnet und eingetragen (Fig. 2a). Es ergibt sich dabei ein bedeutender Unterschied zu der ersten Normalkurve, wobei besonders auffällt, daß **die Inspirationsbewegung so gut wie gar nicht verändert ist**. Wir dürfen aus letzterem den Schluß ziehen, daß der durch die Pilokarpininjektion erhöhte Vagustonus die Elastizität des Lungengewebes in keiner Weise beeinflußt hat und daß auch die Freiheit des Lufteintrittes in die Alveolen sich offenbar nicht wesentlich veränderte. Anders beim Exspirationsvorgang; hier erscheint die

Kurve viel mehr nach oben gewölbt, was sich nur in dem Sinne deuten läßt, daß die Druckzunahme im Pleuraraum bei der Exspiration nicht eine entsprechende Volumabnahme der Lunge zur Folge hat, woraus dann weiter resultiert, daß in dem Moment, wo der negative Druck den Atmosphärendruck erreicht hat, die Lunge noch nicht zu ihrem Ausgangsvolumen zurückgekehrt ist. Um dieses letztere Ziel zu erreichen, mußte ein Überdruck in der Pleura erzeugt werden, und erst bei + 30 mm H_2O-Druck auf der

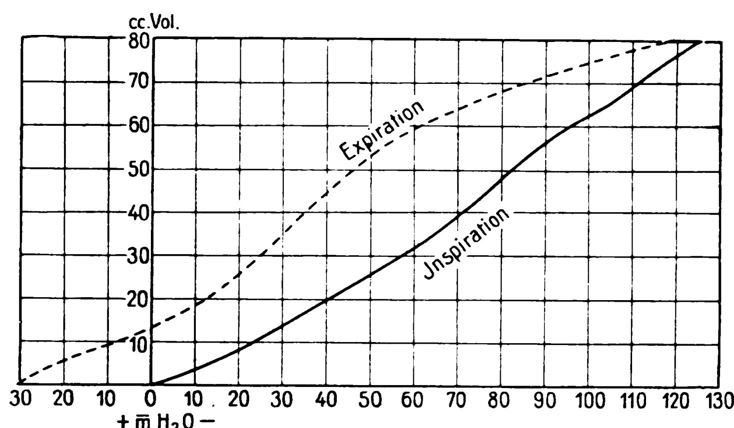


Fig. 2a.
Pilokarpin-Atmungskurve.

Pleura ist das ursprüngliche Exspirationsvolumen wieder erreicht. Auf der Originalkurve kam dies in drastischer Weise dadurch zum Ausdruck, daß die beiden Kurven bei der Exspiration sich kreuzten.

Der beschriebene Versuch ergibt somit eine Beeinträchtigung der Exspirationsfähigkeit der Lunge bei unbehinderter Inspiration. Da für den Verlauf der Inspirationskurve bestimmend ist die Dehnbarkeit des Lungengewebes, für die der Exspirationskurve dessen Elastizität, so können wir zunächst nur sagen: Die Dehnungsfähigkeit hat nicht gelitten, dagegen bleibt noch unentschieden, ob die Exspirationsbehinderung primär durch verminderte Retraktionskraft des Gewebes bedingt ist oder durch die Erhöhung der Widerstände beim Austreiben der Luft. Der Theorie des Bronchospasmus würde das letztere eher entsprechen, ich komme auf diese Sache noch zurück.

In ganz ähnlicher Weise verlief der Versuch beim Hund.

Hund 7550 g Paraldehyd-Kurarenarkose. Resektion der rechten Brustseite, rechte Lunge im Plethysmographen, regelmäßige künst-

liche In- und Exspirationsbewegung der Lunge; Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

Die Fig. 3 zeigt den Verlauf der In- und Exspirationsbewegung, wobei sich in dem steilen Anstieg eine besonders große Dehnungsfähigkeit der Lunge verbunden mit vollendeter Elastizität kenntlich macht. Auch hier verläuft die Expirationskurve etwas anders als die der Inspiration, beide fallen aber beim Nullpunkt in normaler Weise zusammen.

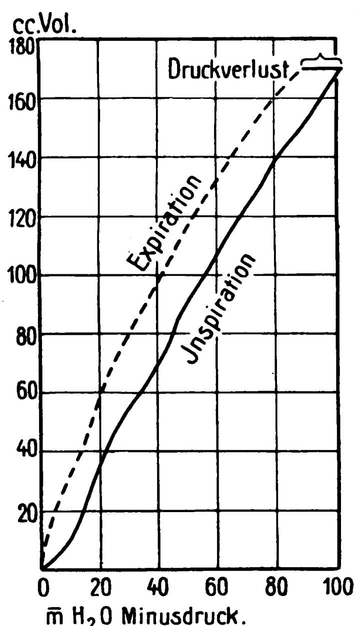


Fig. 3.
N-In- und Exspirationskurve des Hundes.

Es wurden dem Hund sodann 8 mg Pilokarpin intravenös eingespritzt. Rasch traten die Vaguspulse auf und die 3 Minuten später aufgenommenen Respirationskurven lieferten Ergebnisse, die in Fig. 3a wiedergegeben sind. Im Gegensatz zu dem Versuch bei der Katze zeigt sich hier die Inspirationskurve auch leicht verändert, indem eine etwas größere Druckerniedrigung angewendet werden mußte, um das gleiche Lungenvolumen wie vorher zu erreichen. Wie ist dieses zu deuten? Aus den Erfahrungen bei der Katze und bei anderen Hundeversuchen, bei welchen diese Veränderungen der Inspiration nach Philokarpin nicht eintrat, gleichwohl aber der Exspirationsvorgang bedeutend verändert war, dürfen wir den Schluß ziehen, daß diese geringe Behinderung hier nicht auf eine Veränderung der Dehnungsfähigkeit des Lungengewebes, sondern auf erschwerten Lufteintritt infolge von Bronchospasmas zurückzuführen ist. Bei der Exspirationsbewegung macht sich dann diese mechanische Erschwerung für den Luftaustritt noch viel mehr geltend: es ist der negative Druck schon auf Null angelangt in einem Augenblick, wo die Lunge noch keineswegs das Ausgangsvolumen wieder erreicht hat. Um dieses wieder zu erreichen, braucht es sogar einen Überdruck von 58 mm H_2O auf die Lungenoberfläche. Wurde dann von diesem gewaltsam erreichten Ausgangsvolumen aus wiederum eine Inspirationsbewegung ausgelöst, so nahm die Kurve wieder genau denselben Verlauf.

Um die oben aufgeworfene Frage zu entscheiden, welcher Art die Exspirationsbehinderung beim Bronchospasmus ist, wurden dem Tier 4 mg Atropin intravenös eingespritzt; nach 2 Minuten waren

die Vaguspulse völlig geschwunden, der Blutdruck um 10 mm Hg gestiegen. Während dieser Zeit wurden weitere Respirationsbewegungen mit der Lunge ausgeführt. Sehr rasch zeigte sich eine wesentliche Änderung, indem weniger Überdruck verbraucht wurde, um die Lunge zum Ausgangsvolumen zurückzubringen und 5 Minuten nach der Injektion schon war die Bewegung wieder eine normale, wie Fig. 3b zeigt. Diese Kurve unterscheidet sich fast gar nicht von der Normalkurve (Fig. 3) desselben Tieres: Es hat somit Atropin den patholo-

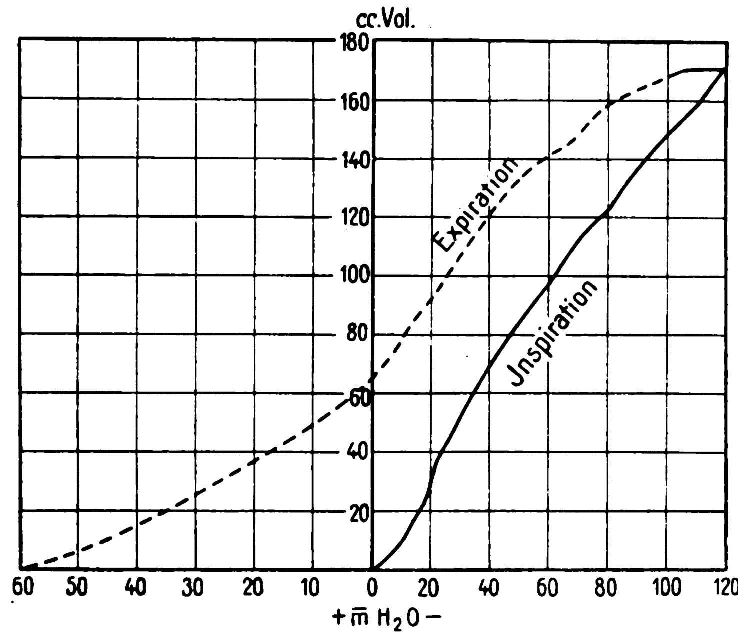


Fig. 3a.
Pilocarpinkurve.

gischen Zustand wieder vollständig beseitigt. Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint es nicht wahrscheinlich, daß die erschwerte Exspiration bedingt sei durch Herabsetzung der Retraktionsfähigkeit der Lunge; denn es ist kaum anzunehmen, daß innerhalb so kurzer Zeiten und mit so kleinen Dosen prinzipielle Gewebeeigenschaften wie die Elastizität verändert werden könnten. Auch wenn man die letzteren als ein Kolloidproblem betrachtet, ist die erwähnte Annahme unmöglich. Die Exspirationsbehinderung und ebenso die erschwerte Inspiration, wo letztere beobachtet wurde, ist ausschließlich auf die Funktionsstörung der Bronchialmuskulatur zurückzuführen.

Es wurden weiterhin die gleichen Experimente ausgeführt, indem wieder durch Pilokarpin die erschwerte Exspiration und die ab und zu etwas eingeschränkte Inspiration erzielt wurden; dann aber bekam das Tier an Stelle von Atropin, das neuerdings zur Behandlung des Asthma von Januschke und Pollak[1]) empfohlene Adrenalin.

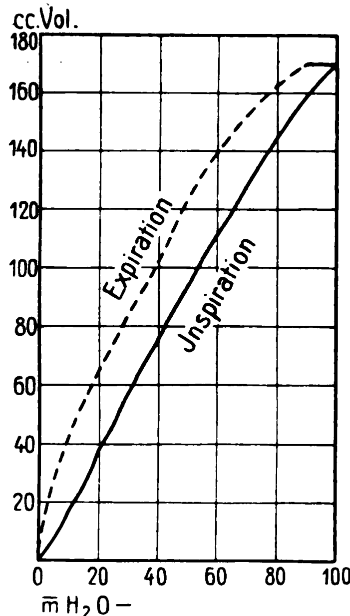


Fig. 3b.
Atropinkurve.

Er ergab sich dabei, daß 0,1 mg intravenös genau denselben Effekt auf die Exspirationskurve hatte, wie Atropin, indem dieselbe wieder vollkommen normal wurde. Ich verzichte infolgedessen darauf, Kurven hierüber zu reproduzieren, denn sie würden identisch ausfallen wie die unter Atropinwirkung. Erwähnen möchte ich aber noch, daß in einem Versuch (Katze 2500 g 7. V. 13) gleichzeitig 0,1 mg Adrenalin und 2 mg Atropin bei bestehendem Bronchospasmus intravenös eingespritzt wurden; das Resultat war, daß sowohl Exspirations- als Inspirationskurven nicht nur normal wurden, sondern sogar ein um 15 mm H_2O geringerer Minusdruck verbraucht wurde, um das gleiche Inspirationsvolumen zu erreichen, wie bei der Normalkurve am Beginn des Versuches. Es erscheint dies auch ganz erklärlich, da ja Atropin und Adrenalin nicht denselben Angriffspunkt haben. Es ist denkbar, daß Pilokarpin auch etwas die Bronchodilatatoren lähmt und daß diese Seite der Pilokarpinwirkung dann überkompensiert wird durch Adrenalin, wenn gleichzeitig die Bronchokonstriktion durch Atropin völlig aufgehoben worden ist. Aufgabe einer Spezialuntersuchung wird es einmal sein, genau festzustellen, worin der Unterschied in der Wirkungsweise von Atropin und Adrenalin bei der Asthmatherapie besteht. Es ließe sich auch jetzt über diese gegenseitigen Beeinflussungen allerlei vorbringen; ich müßte dabei aber nur wiederholen, was schon in dieser oder jener Form von anderen Autoren ausgesprochen worden ist. Zudem ist die ganze Frage, soweit sie die Lunge betrifft, nach der anatomischen wie funktionellen Seite hin zuwenig geklärt, so daß ich mich hier lieber

1) Januschke und Pollak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 205.

auf die Feststellung der Tatsachen beschränke. Später, wenn einmal ein noch reichlicheres Material vorliegt, wird sich eher etwas Zusammenfassendes und dann hoffentlich auch Richtiges über die Grundlagen dieser Wirkungen sagen lassen.

Nachdem im vorausgehenden der mechanische Einfluß der Bronchokonstriktion auf In- und Exspiration einmal zahlenmäßig festgestellt worden war, versuchte ich auch die Mechanik des ganzen asthmatischen Anfalles genauer zu verfolgen. Ich bin mir allerdings bewußt, daß es nicht ganz berechtigt ist, die Pilokarpinwirkung mit dem Asthmaanfall zu identifizieren. In der Hauptsache ist aber doch bei beiden Zuständen die Bronchokonstriktion das mechanische Moment, und dementsprechend sind auch die Resultate der therapeutischen Mittel in beiden Fällen gleich. Von besonderem Interesse für die Mechanogenese des Asthma ist namentlich die Frage, wie das Exspirationsvolumen der Lunge sich beim bronchokonstriktorischen Anfall gestaltet; denn es bestehen hier a priori zwei Möglichkeiten:

a) das Individuum atmet mit vermehrtem Druck aus, um die Lunge auf ihr Ausgangsvolumen zusammenpressen; oder aber

b) es wird nur bis zum normalen Exspirationsdruck ausgeatmet und dann unter Verzicht auf die vollständige Entleerung der Luft aus der Lunge wieder von neuem eingeatmet. Von allen Seiten, die ich darüber speziell befragte, Ärzte und Asthmatiker, wurde mir übereinstimmend angegeben, daß die Bestrebung des Kranken zur Beseitigung seiner Dyspnoe sich nur auf die Inspirationsbewegung konzentriere und daß er keine Mühe und Zeit auf die völlige Expression der Lunge verwende. Wenn diese Auffassung, wie ich nicht zweifle, die den Tatsachen entsprechende ist, so erhebt sich die Frage, was wird nun aus dem Lungenvolumen, bzw. wie verschieben sich die einzelnen Größen: Residualluft — Reserveluft — Atmungsgröße und Komplementärluft gegenseitig zu einander. Darüber haben wir bis jetzt noch gar keine genauen Anhaltspunkte; sie können aber auf folgende Weise erhalten werden:

Wird bei eingetretener Bronchokonstriktion die Lunge inspiratorisch zu demselben Volumen gebläht, wie bei der Normalatmung, unbekümmert um das dabei allenfalls notwendige Plus an negativem Druck, und wird dann die Exspiration ausgeführt bis zu dem Moment, wo der normale Exspirationsdruck in der Pleura wieder erreicht ist, in unserem Falle also der Atmosphärendruck, ohne Rücksicht auf das dabei verbleibende Lungenvolumen, und wird nun von dieser Exspirationsstellung aus eine neue Inspirationsbewegung ausgelöst, wieder bis zu demselben Inspirationsvolumen mit nachfolgender Ex-

spiration, so muß sich ergeben wie die oben genannten Luftgrößen sich gegeneinander eventuell verschieben.

Die Versuchstechnik war genau dieselbe wie die schon beschriebene. In dem Augenblick, wo der Bronchospasmus sich geltend macht, wird ganz regelmäßig weiter respiriert unter fortwährender Registrierung der betreffenden Volumen und Druckkurven. Sowie jeweils bei der Exspiration der negative Druck im Plethysmographen wieder den Atmosphärendruck erreicht hatte, wurde die neue Inspiration begonnen. Da nun die früheren Versuche zeigen, daß in

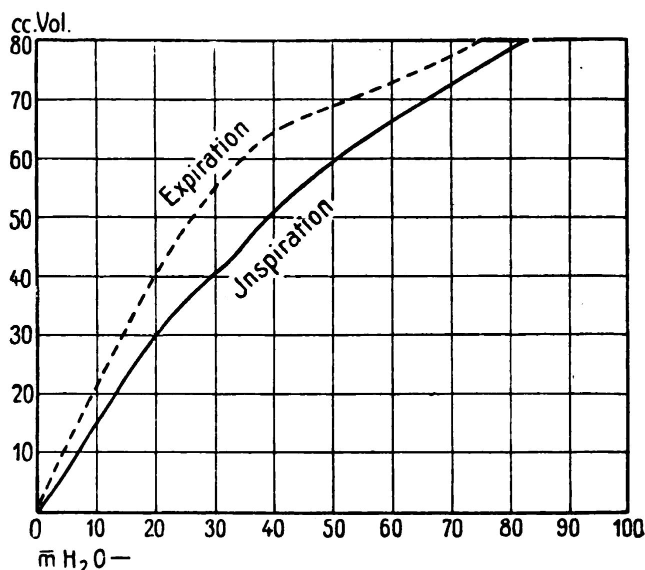


Fig. 4.
Katze, Normalkurve.

diesem Augenblick bei Bronchokonstriktion das Lungenvolumen noch ziemlich über dem normalen Ausgangswert steht, z. B. bei Fig. 2a um 14 ccm, bei Fig. 3a um 65 ccm, so ergibt sich für die nun beginnende neue Inspirationsbewegung ein erhöhtes Ausgangsvolumen. Die Fig. 4 und 4a zeigen die Kurven, welche von einem solchen Versuch bei einer Katze gewonnen sind. Fig. 4 ist die Normalkurve des betreffenden Tieres, Fig. 4a zeigt die durch Pilokarpin bedingten Veränderungen. Die erste Inspirationsbewegung, vom Nullpunkt ebenfalls bis zu 80 ccm ansteigend, verläuft noch ziemlich normal, die Exspiration dagegen erreicht nicht mehr völlig das Ausgangsvolumen (+ 3 ccm) beim Nullpunkt des Druckes. Hier beginnt nun die zweite Inspiration, wobei sich eine sehr heftige Bronchokonstriktion zeigt, indem erst bei etwa 50 mm H_2O Minusdruck, dann aller-

dings sehr rasch, die Lunge sich zu dehnen beginnt, so daß man ganz den Eindruck hat, als ob hier zunächst ein Ventil durch den Druck hätte gesprengt werden müssen. Die Lunge wird bei dieser zweiten Inspiration wieder bis zum Volumen von 80 ccm gebläht und dann exspiriert, wobei das Exspirationsvolumen am Nullpunkt wieder etwas höher zu stehen kommt (+ 5 ccm). Hier setzt nun die dritte Inspirationsbewegung ein, und die daran sich anschließende Exspiration erreicht wieder einen etwas höheren Stand des Exspirationsvolumens

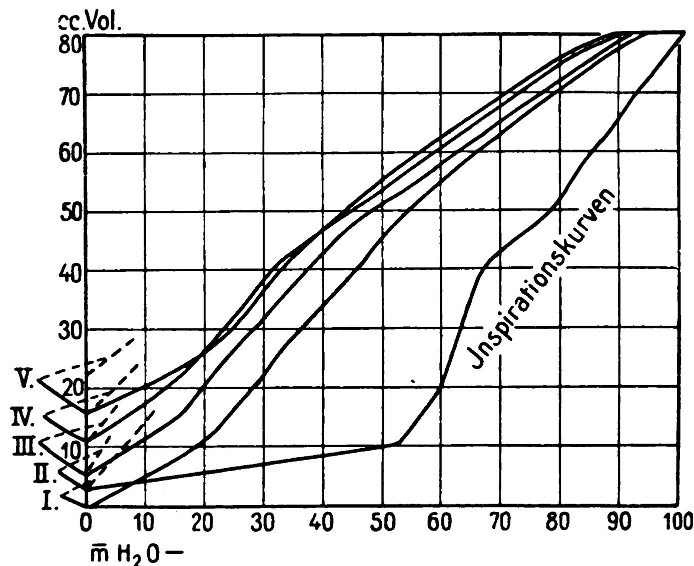


Fig. 4a.

Pilokarpinkurven.

I = Erste In- und Exspiration.
II = Zweite » » »
III = Dritte » » »
IV = Vierte » » »
V = Fünfte » » »

——— Inspiration. .... Exspiration.

Der Übersichtlichkeit halber sind die letzteren Kurven nicht ausgezogen, sondern nur die Fußpunkte eingetragen.

(+ 11 ccm). In dieser Weise geht es weiter, ganz regelmäßig auch bei der vierten und fünften Respirationsbewegung, so daß mit Schluß der fünften Atmungsbewegung eine Zunahme des Exspirationsvolumens um total 23 ccm resultiert, was auf das normale Exspirationsvolumen des betreffenden Tieres, welches nachträglich zu 42 ccm festgestellt wurde, eine Zunahme von 54% bedeutet. Von da ab fand dann

keine weitere Vergrößerung des Exspirationsvolumens bei den weiteren Respirationsbewegungen mehr statt; es hatte sich somit offenbar ein dem betreffenden mechanischen Hindernis entsprechender Gleichgewichtszustand ausgebildet.

In ganz analoger Weise verlief ein weiterer Versuch bei einer Katze von 2800 g, welche nach 1,5 mg Pilokarpin intravenös eine geringe Erschwerung der Inspiration zeigte, indem statt 95 mm H_2O Minusdruck für eine Inspiration auf das Vierfache des Ausgangsvolumens 105 mm H_2O Druck verbraucht wurden. Genau in der gleichen Weise nahm auch hier vom Moment des beginnenden Bronchospasmus an das Exspirationsvolumen ständig mit jeder weiteren Respirationsbewegung zu. Nach dem sechsten Atemzug war ebenfalls ein Gleichgewichtszustand eingetreten; das Exspirationsvolumen vergrößerte sich nicht mehr, die Atmung verlief nun wieder gleichmäßig in der neuen Einstellung. Im Verlauf der sechs Atmungsbewegungen war das Exspirationsvolumen der Lunge von der normalen Größe = 27 ccm gestiegen auf 50 ccm: es hatte somit eine Vermehrung desselben um 85 % stattgefunden.

Aus diesen Experimenten ergibt sich ganz eindeutig, daß beim Bronchokonstriktionsanfall das Exspirationsvolumen (Residual- plus Reserveluft) sich erhöht, daß somit die Inspiration von einer höheren Mittellage aus einsetzen muß.

In den beiden voranstehend erwähnten Asthmaexperimenten war die Versuchsordnung eine derartige gewesen, daß das Inspirationsvolumen stets annähernd dasselbe blieb (80 ccm) wie bei den zugehörigen Normalversuchen. Da nun in den beiden erwähnten Fällen das Exspirationsvolumen der Lunge zufälligerweise um gleich viel während des Asthmas zugenommen hatte = 23 ccm, so bedeutete diese Erhöhung des Ausgangsvolumens auch für beide Fälle die gleiche Abnahme des Atmungsvolumens, d. h. eine Reduktion von 80 auf 57 ccm, was einem Verlust der Ventilationsgröße um 29 % gleichkommt.

In den vorliegenden Beispielen hätte sich somit vergrößert die Residual- und Reserveluft auf Kosten der Atmungsluft, während die Komplementärluft dieselbe geblieben wäre. Fragen wir uns noch, in welchem Verhältnis die beiden Größen: Residual- und Reserveluft an dem vermehrten Exspirationsvolumen teil haben, so ist eine sichere Antwort nicht zu erteilen. Denn wenn wir an der Definition der Reserveluft als derjenigen, welche sich durch maximale Exspiration herauspressen läßt, festhalten, so wird es von rein individuellen Verhältnissen abhängen, inwieweit durch die Muskelkraft der Bron-

chospasmus überwunden werden kann, wie viel somit als unausdrückbare Residualluft zu betrachten ist. Wir haben ja in den ersten Experimenten gesehen, Fig. 2a und 3a, daß es durch Anwendung verschieden hoher Drucke gelingt, die normalen Ausgangsvolumina beim Bronchospasmus wieder zu erzwingen; wieviel dann durch noch höhere Muskelleistung an Luft entfernbar ist, habe ich nicht festgestellt.

In den vorstehenden Versuchen hat also während des Asthmaanfalles die Atmungsgröße um den erwähnten Betrag von 29% abgenommen, weil das Gesamtvolumen der Lunge bei der Dehnung auf der normalen Höhe belassen wurde.

Nun ist aber, im Gegensatz zu dieser Versuchsanordnung, bekannt, daß der Asthmatiker sich während des Anfalles nicht darauf beschränkt, seine Inspirationsdehnung gleich zu erhalten wie in normalen Zeiten, sondern er versucht vielmehr das höhere Ausgangsvolumen, das die Exspirationslunge eingenommen hat und die dadurch bedingte Verkleinerung des Atmungsvolumens durch entsprechende Vergrößerung der letzteren zu kompensieren. Dies könnte dann nur auf Kosten der Komplementärluft geschehen. Um auch diese, den wirklichen Verhältnissen entsprechenden Bedingungen im Experiment zu realisieren, mußte die Versuchsanordnung dahin abgeändert werden, daß die Inspirationsbewegungen beim eingetretenen Bronchospasmus jeweils um so viel vergrößert wurden, als der Zunahme des Exspirationsvolumens entsprach: das Tier sollte somit stets das gleiche Atemvolumen aufweisen, ohne Rücksicht auf das Volumen der Ausgangsstellung.

Versuch vom 15. VI. 13. Hund 7800 g. Paraldehyd-Morphin-Kurare-Narkose. Rechte Thoraxseite reseziert, rechte Lunge im Plethysmographen eingeschlossen, linke Karotis mit Hg-Manometer verbunden; Sauerstoffzufuhr zur Trachea mit 1 cm H_2O-Überdruck. Es wird zunächst die Normalkurve aufgenommen (Fig. 5). Dann wird eine Injektion von 4 mg Pilokarpin + 1 ctg Pepton Witte verabreicht. Sofort starke Vaguspulse; die entsprechende Veränderung der Respirationsbewegung zeigt sich sehr deutlich in Fig. 5a. Die erste Exspiration bringt uns bereits eine Vergrößerung des Ausgangsvolumens um 25 ccm. Es wird daher die zweite Inspiration um diesen Betrag vergrößert, was natürlich auch eine größere Kraft beansprucht. Die zweite Exspiration bringt uns eine weitere Vermehrung des Ausgangsvolumens um 20 ccm. Dementsprechend wird die dritte Inspiration wieder annähernd um diesen Betrag vermehrt,

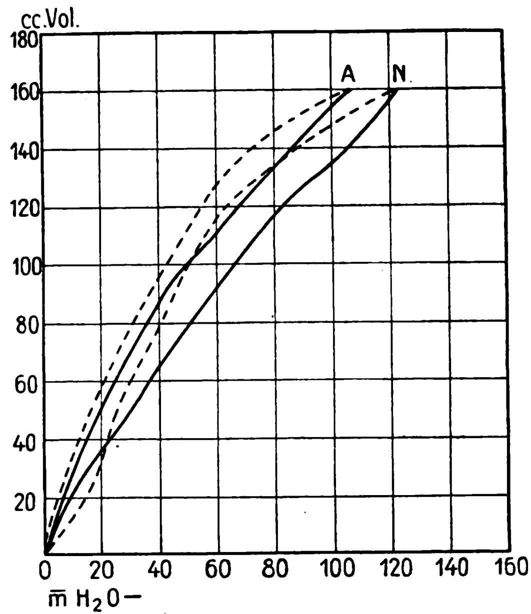


Fig. 5. Hund.
N = Normalkurve. A = Atropinkurve.
——— Inspiration. .... Exspiration.

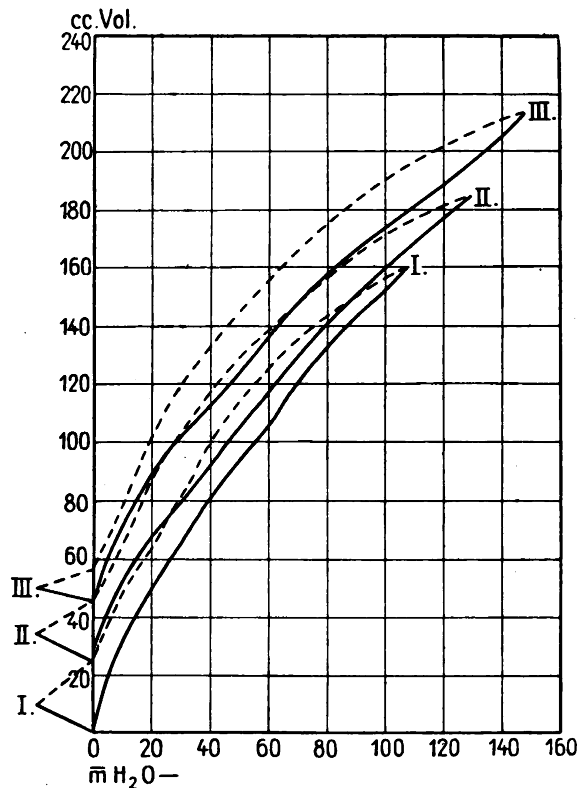


Fig. 5a. Pilokarpinkurven.
I = Erste In- und Exspiration. II = Zweite In- und Exspiration.
III = In- und Exstirpation.

wozu natürlich wieder eine proportionale Steigerung des Minusdruckes benötigt wird. Die darauffolgende Exspiration ist wiederum eine weniger vollständige, es resultiert eine Zunahme von 9 ccm. Die anschließenden Respirationen ändern nun nichts mehr an den geschaffenen Zuständen; das Exspirationsvolumen, welches also im ganzen um 54 ccm zugenommen hatte, bleibt auf diesem Niveau, und deshalb brauchen auch die Inspirationen nicht weiter gesteigert zu werden. Da das normale Exspirationsvolumen des Tieres bei Atmosphärendruck 56 ccm betrug, so hatte bei dem asthmatischen Anfall eine Vermehrung desselben um etwa 100% stattgefunden. Um einen annähernd ähnlichen Betrag, genau läßt sich dies bei den raschen In- und Exspirationsbewegungen nicht einstellen, war auch die Atmungsgröße vermehrt worden, was aber eine Mehrleistung von 50 mm H_2O-Minusdruck forderte, gleich einer Vermehrung von 47% der normalen Arbeitsleistung. Die erwähnte Vergrößerung der Atmungsluft konnte natürlich nur erfolgen auf Kosten der Komplementärluft.

Es ergibt sich demnach als Effekt des asthmatischen Anfalles eine beträchtliche Erhöhung des Ausgangsvolumens der Lunge und eine entsprechende Arbeitsvermehrung, wenn das Atmungsvolumen auf der normalen Höhe erhalten werden soll. Dieser Zustand ist bedingt durch Bronchospasmus, nicht durch Änderungen der Elastizität des Lungengewebes.

Als Erklärung für den dyspnoischen Zustand des Asthmatikers ist somit anzuführen:

1. Die erhöhte Arbeitsleistung, die besonders einzuschätzen ist, weil sie eine ungewohnte Arbeit darstellt und deshalb zunächst unökonomisch geschieht.
2. Die Vergrößerung des Gesamtvolumens der Lunge, was nach den von mir schon mehrfach niedergelegten Grundsätzen[1]) eine stärkere lineare Dehnung der Gefäße in der Lunge und dementsprechend eine Erschwerung der Zirkulation bedingt, die ihrerseits wieder eine Mehrleistung des rechten Ventrikels verlangt.
3. Eine subjektiv-sensible Quote, bedingt durch das andauernd vermehrte Volumen des Brustkorbes bzw. seines Inhaltes mit entsprechenden Druck- und Zerrungserscheinungen.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 407; Pflügers Archiv Bd. 152, S. 339.

Eine direkte Einwirkung durch dieses Volumen pulmonis auctum auf die Herztätigkeit im Sinne einer räumlichen Beschränkung deren Aktionsfähigkeit halte ich nicht für wahrscheinlich. Eine allfällige Hypertrophie des rechten Ventrikels bei langer Dauer der Krankheit ist zurückzuführen auf die erschwerte Zirkulation infolge linearer Dehnung der Lungengefäße während des asthmatischen Anfalles.

Durch Injektion von Atropin und Adrenalin wurden die pathologischen physikalischen Zustände wieder rasch in normale zurückverwandelt.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

LEHRBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

VON

PROF. DR. HUGO RIBBERT
IN BONN

MIT 848 ABBILDUNGEN

VIERTE AUFLAGE 1911

Preis M. 16.—, gebunden M. 18.—

Der Wert eines Lehrbuches kann nach seinen Auflagen beurteilt werden. — Vor drei Jahren erst war die dritte Auflage erschienen, die Ribbert damals aus dem bis dorthin getrennt erschienenen allgemeinen und speziellen Teile zusammengezogen hatte. Nicht zum Nachteile des Werkes. — In der neuen 4. Auflage ist die Einteilung des Stoffes die gleiche geblieben, einige der Kapitel haben aber eine teilweise Umarbeitung erfahren. Die Zahl der Abbildungen, woran das Lehrbuch sehr reich ist, hat sich von 827 auf 848 erhöht. Die Vermehrung verteilt sich fast auf alle Abschnitte. Der Vorzug des Lehrbuches von Ribbert vor anderen besteht in seiner Klarheit und Kürze. Es eignet sich deshalb vor allem für Studierende. Aber auch der Arzt wird es mit Nutzen zur raschen Orientierung in die Hand nehmen können.

XI.

Aus der Medizinischen Klinik in Göttingen.

Die Bedeutung der Milz als hämatopoetisches Organ. Zugleich ein Beitrag zum normalen Blutbild des Kaninchens.

Von

Privatdozent Dr. **F. Port,**

Oberarzt der Klinik.

Die Milz ist kein Organ, das für die Erhaltung des Lebens unbedingt notwendig wäre. Dies geht aus den Erfahrungen hervor, die man an splenektomierten Menschen und Tieren gesammelt hat, sowie aus der Beobachtung, daß Menschen mit angeborenem Mangel der Milz ein hohes Alter erreichten. Anscheinend können die Funktionen der Milz, über die wir allerdings noch wenig sichere Kenntnisse besitzen, vollkommen von anderen Organen übernommen werden. Inwieweit dies auch unter pathologischen Verhältnissen zutrifft und welche Korrelationen zwischen der Milz und den übrigen Organen bestehen, ist noch keineswegs vollkommen geklärt. Am meisten studiert ist die Bedeutung der Milz als hämatopoëtisches Organ und ihre Beziehungen zu den übrigen blutbereitenden Organen. Aber auch in diesem Punkt harren noch manche Fragen der endgültigen Lösung.

Zu gewissen Zeiten des Embryonallebens beteiligt sich die Milz, wie namentlich Schridde und Nägeli sowie Dantschakoff durch ihre embryologischen Untersuchungen an Menschen bzw. Vögeln gezeigt haben, in hervorragendem Maß an der Blutbildung; im fünften und sechsten Embryonalmonat besitzt sie reichlich myeloisches Gewebe, das mit der stärkeren Entwicklung des Knochenmarkes in den späteren Monaten allmählich verschwindet. Bei syphilitischen Früchten und bei der angeborenen Wassersucht persistiert diese Hämatopoëse in der Milz. Im postembryonalen Leben tritt bei verschiedenen

Krankheiten eine mehr oder weniger lebbafte Hämatopoëse in der Milz auf. So finden sich, worauf namentlich Meyer und Heinecke sowie Butterfield hingewiesen haben, bei der perniziösen Anämie Blutbildungsherde in der Milz, die als ein Rückschlag zum embryonalen Typus der Blutbildung und vielfach als eine kompensatorische Erscheinung des Organismus aufgefaßt werden. Auch bei anderen schweren Anämien, sowohl Blutungs- wie Giftanämien, ist eine myeloide Umwandlung der Milz beobachtet und zum Teil auch experimentell erzeugt worden. Bei der myeloischen Leukämie gehört die myeloide Metaplasie der Milz zu den charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen dieser Erkrankung. Aber auch bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Typhus, Diphtherie, Scharlach, Variola, Pest, Malaria) sind Blutbildungsherde in der Milz nachgewiesen worden. Dieses Persistieren oder herdweise Wiederauftreten myeloischen Gewebes in der Milz beschränkt sich auf die Pulpa, während die Malpighischen Körperchen einer myeloiden Umwandlung nicht fähig sind; sie werden von der myeloisch gewucherten Pulpa verdrängt, so daß in hochgradigen Fällen nur noch Reste derselben zu sehen sind. Allerdings hat jüngst Roman einen Fall von myeloischem Chlorom veröffentlicht, bei welchem sich eine echte myeloische Umwandlung des Keimzentrums in den Follikeln vorfand. Es ist dies aber meines Wissens eine bisher einzig dastehende Beobachtung. Umgekehrt kommt es bei Wucherungen des lymphatischen Gewebes zu einem Schwinden des eigentlichen Pulpagewebes: Die Follikel vergrößern sich und konfluieren allmählich, so daß ein gleichmäßiges lymphatisches Gewebe entsteht; Blutbildungsherde treten in diesem Falle nicht auf. Nach Helly handelt es sich bei den Zellen des lymphatisch-leukämischen Milztumors nicht um typische Lymphocyten, sondern um atypische Elemente. Dieses verschiedene Verhalten von Pulpa und Follikel hinsichtlich der myeloiden Metaplasie hat zu einer strengen Trennung dieser beiden Gewebselemente geführt. Nach Schridde ist die Milzpulpa ein dem Knochenmarksgewebe nahestehendes Organ, während die Malpighischen Körperchen dem lymphatischen Gewebe zuzurechnen sind. Dagegen halten Ziegler, Helly, Nägeli, vor allem aber die Unitarier (Weidenreich, Maximow), die Milzpulpazellen für Lymphocyten, während nach Pappenheim die Pulpa zwischen Lymphadenoid- und Myeloidgewebe steht. Über die Entstehungsart der Blutbildungsherde in der Milz bei den genannten Krankheiten gehen die Ansichten ebenfalls auseinander. Schridde läßt sie autochthon durch echte myeloide Metaplasie aus den Pulpazellen hervorgehen, Nägeli aus differenzie-

rungsfähig gebliebenen Gewebselementen (Gefäßendothelien), während Askanazy, Heinz, Helly, Ziegler sie aus verschleppten Knochenmarkselementen sich entwickeln lassen. Nach der Auffassung der Unitarier wandeln sich die Lymphocyten der Pulpa zu granulierten Formen, nach der Pappenheims die Splenomonocyten, wie er diese Zellen nennt, zu granulierten Formen um.

In Anbetracht dieser lebhaften Beteiligung der Milz an der Blutbildung während des Embryonallebens und bei zahlreichen Krankheitszuständen des postembryonalen Lebens drängt sich die Frage auf, inwieweit sie auch normalerweise beim Erwachsenen an der Blutbildung teilnimmt. Die histologischen Untersuchungen zeigen nun, daß die normale menschliche Milz keine kernhaltigen roten Blutkörperchen besitzt. Nur wenige Autoren nehmen ein ganz vereinzeltes Vorkommen solcher Elemente an. Demnach kann sie normalerweise nicht als erythropoëtisches Organ angesehen werden. Auch Vorstufen der granulierten Leukocyten (Myelocyten) lassen sich nicht nachweisen; allerdings steht Weidenreich auf dem Standpunkt, daß schon normalerweise in der Milz granulierte Elemente entstehen. Dagegen wird sie allgemein als eine Bildungsstätte für Lymphocyten angesehen; diese sollen in den Follikeln entstehen, in das Kapillarsystem der Milz einwandern und so in die Blutbahn gelangen. Bereits Virchow und vor allem Kölliker nahmen an, daß die farblosen Elemente des Blutes von der Milz und speziell von den Malpighischen Körperchen herstammen, aus welch letzteren der Blutstrom sie losreiße. Die histologischen Untersuchungen lassen also die Beteiligung der Milz an der Blutbildung unter normalen Verhältnissen im postembryonalen Leben nur sehr gering erscheinen, und es ist deshalb zu erwarten, daß die Ausschaltung dieses Organs zu keiner wesentlichen Änderung des Blutbildes führt, indem angenommen werden kann, daß die geringe hämatopoëtische Funktion der Milz, d. h. die geringgradige Lymphocytenproduktion, sehr leicht von den Lymphdrüsen und dem übrigen ubiquitären lymphatischen Gewebe übernommen wird. Dieser Weg, sich durch Ausschaltung der Milzfunktion Aufschluß über ihre Beteiligung bei der Blutbildung zu verschaffen, ist schon oft beschritten worden. Bei diesen Versuchen ist aber zu berücksichtigen, daß das Blutbild nach der Milzexstirpation eventuell dadurch beeinflußt wird, daß diesem Organ nach allgemeiner Anschauung eine große Rolle bei der Blutzerstörung zukommt.

Schon Kölliker und Ecker hielten die Milz für ein Einschmelzungsorgan für rote Blutkörperchen; ebenso Virchow, Landois Ehrlich. Diese Anschauung über die hämolytische Funktion der

Milz stützt sich vorwiegend auf die Anwesenheit von blutkörperhaltigen Zellen und Pigmentzellen, welche die Reste des Blutfarbstoffes in sich aufgenommen haben. Diese aktive hämolytische Zelltätigkeit der Milz ist neuerdings von verschiedener Seite in Frage gestellt worden. Latschenberger läßt die Milz nur als Filter gelten, das die Trümmer der im Kreislauf und im Stoffwechsel zerstörten Blutkörperchen aufnimmt. Die Milz würde danach mit der Zerstörung roter Blutkörperchen direkt nichts zu tun haben. Bereits Ponfick hat nachgewiesen, daß bei Zerstörung der roten Blutkörperchen die Milz einen Teil der »Schatten« aufnimmt, und deshalb den Milztumor als spodogenen Milztumor bezeichnet. Einen entsprechenden Nachweis hat Ehrlich für die Zerfallsprodukte der weißen Blutkörperchen erbracht; er konnte zeigen, daß der Milztumor, der bei vielen Infektionskrankheiten und bei Phosphorvergiftung entsteht, zum großen Teile dadurch bedingt ist, daß die Trümmer des neutrophilen Protoplasmas vom Milzparenchym aufgenommen werden. Widal kommt auf Grund seiner Untersuchungen ebenfalls zu dem Resultat, daß die Milz in vivo keine hämolytischen Wirkungen entfaltet. Auch gewisse klinische und experimentelle Befunde sprechen meines Erachtens dafür, daß die Milz keine direkte hämolytische Funktion ausübt, sondern nur die Aufgabe hat, die Trümmer der Erythrocyten und Leukocyten abzufangen und weiter zu verarbeiten. Bei Zuständen, die mit einer vermehrten Zerstörung des Blutes einhergehen, so bei Malaria, der Hämoglobinurie und manchen hämolytischen Anämien findet man einen häufig sehr erheblichen Milztumor. Beim hämolytischen Ikterus mit Splenomegalie ist diese Erscheinung am ausgesprochensten. Nach Angaben der französischen Autoren soll während der sog. crises hémolytiques die Milz stark anschwellen, was gewöhnlich mit kolikartigen Schmerzen verbunden sei, welch letztere in einem Fall von Vaquez so heftig waren, daß deshalb die Milzexstirpation vorgenommen wurde. Auch experimentell kann man (Jawein) durch Blutgifte (chlorsaure Salze, Helvellasäure, Arsenwasserstoff usw.) einen Milztumor erzeugen. Dieser Milztumor kann aber nur als eine sekundäre Erscheinung aufgefaßt werden, hervorgerufen durch die vermehrte Anhäufung von Zerfallsprodukten der Erythrocyten in der Milz. Dementsprechend wird auch heutzutage der beim hämolytischen Ikterus auftretende Milztumor von den meisten als sog. spodogener angesehen und die primäre Ursache des vermehrten Untergangs der Erythrocyten nicht in einer gesteigerten hämolytischen Funktion der Milz gesucht, sondern in einer erhöhten Vulnerabilität der Erythrocyten, wofür auch bis zu einem gewissen Grade die in solchen Fällen vorhandene Ver-

minderung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten spricht. Auch die neueren Untersuchungen von Asher und seinen Schülern Großenbacher, Zimmermann und Vogel, sowie von Bayer, Roth und Pugliese über die Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel können nicht in dem Sinne gedeutet werden, daß die Milz eine aktive hämolytische Funktion ausübt. Nach diesen Untersuchungen ist sie ein Organ, das dem Organismus Eisen erhält, indem sie sowohl an der Verarbeitung des Eisens beteiligt ist, das durch Zerfall von Körpersubstanz mobilisiert wird, als auch desjenigen, welches durch Hämolyse frei wird. Entmilzte Hunde schieden mehr Eisen aus als normale, und zwar noch neun Monate nach der Milzexstirpation, wenn sie zu dieser Zeit auch nicht mehr so stark war wie kurz nach der Splenektomie. Ähnliche Befunde sind von Bayer und Roth an Menschen erhoben worden. Pearce, Austin und Krumbhaar kommen auf Grund von Versuchen an splenektomierten Hunden zu dem Resultat, daß der Abbau des Hämoglobins und die Verarbeitung seiner Derivate zu den Funktionen der Milz gehört.

Bei derartigen Vorstellungen über die hämatopoëtische und hämolytische Funktion der Milz wird man nicht erwarten, daß die Exstirpation dieses Organs einen wesentlichen Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten, sowie das mikroskopische Blutbild ausüben wird. Höchstens wird sie sich an der Zahl der Lymphocyten sowie dem Hämoglobingehalt geltend machen.

Wie stimmen nun die bisherigen klinischen und experimentellen Untersuchungen über den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blutbild mit diesen Anschauungen überein? Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen über diese Frage vor, und ich muß es mir versagen, auf alle diesbezüglichen Arbeiten einzugehen. Vor allem möchte ich die älteren mit ungenügenden Methoden gewonnenen Resultate unberücksichtigt lassen, ebenso die Befunde, welche lediglich kurze Zeit — nur wenige Stunden, Tage oder einzelne Wochen — nach der Splenektomie erhoben wurden, so z. B. die experimentellen Untersuchungen von Tizzoni und Fileti, Vulpius, Freitag, Bittner und zahlreiche klinische Arbeiten. Von anfangs auftretenden Veränderungen kann man nicht ausschließen, daß sie noch direkte Folge des operativen Eingriffes sind, und diese Verhältnisse sind schwer zu übersehen.

So wurde von verschiedener Seite über eine kurze Zeit nach der Splenektomie auftretende und bald vorübergehende Verminderung der Erythrocyten berichtet. Auch ich konnte bei meinen an splenektomierten Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen, auf die ich

weiter unten noch näher eingehen werde, manchmal eine solche Verminderung der Erythrocytenzahl nachweisen. Doch möchte ich derselben keine weitere Bedeutung beilegen. Einen sehr eigenartigen Befund konnte Herr Dr. Maschke, früher Assistent der medizinischen Klinik in Göttingen, jetzt Assistent der chirurgischen Klinik in Marburg, welcher einen Teil der Blutuntersuchungen vorgenommen hat, für deren Überlassung ich ihm hiermit meinen herzlichsten Dank ausspreche, einmal acht Tage nach der Splenektomie erheben: Ohne daß die Zahl der Erythrocyten sich wesentlich verändert hatte, fand sich im mikroskopischen Präparat eine enorme Anzahl von Normoblasten, und zwar zählte ich auf 250 Leukocyten 328 Normoblasten, was einer Zahl von 16600 Normoblasten in 1 cmm entsprach. Bereits zwei Tage später waren nur noch vereinzelte Normoblasten zu sehen. Anscheinend war es zu einer ganz vorübergehenden, sehr hochgradigen Ausschwemmung von kernhaltigen roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark gekommen, ohne daß die Ursache in einer postoperativen Anämie gelegen wäre. Ich habe bei meinen sonstigen Untersuchungen ein derartig reichliches Auftreten von Normoblasten nie wieder gesehen. Vereinzelte finden sich ja bereits normalerweise im Kaninchenblut. In etwas vermehrter Anzahl konnte ich sie öfters nach der Splenektomie nachweisen.

Erst nach Ablauf eines längeren Zeitraumes wird man von dem Ausfall der Milzfunktion einen konstanten Einfluß auf das Blutbild erwarten können, vorausgesetzt, daß nicht von anderen Organen ein völliger Ausgleich geschaffen wird. Es ist aber in diesem Falle zu erwarten, daß sie dann anatomische Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie bieten.

Betreffs der klinischen Fälle, deren Blutbefund längere Zeit nach der Milzexstirpation verfolgt wurde, möchte ich auf die Arbeit von Staehelin verweisen, in der sie bis zum Jahre 1903 kritisch zusammengestellt sind. Über die neueren Fälle von Milzexstirpationen bis zum Jahre 1911 finden sich in der Arbeit von Vorwerk zahlreiche Literaturangaben. Vielfach wurde in den mitgeteilten Fällen die Milz wegen Erkrankung exstirpiert, weshalb diese Blutbefunde für die Frage nach dem Einfluß der Milz auf die Blutbildung nicht verwertet werden können. Nach Abzug all dieser Fälle bleiben nur wenige gut beobachtete übrig. Staehelin, der selbst einen Fall, bei welchem die Milz wegen Verletzung exstirpiert wurde, über ein Jahr verfolgen konnte, hat 21 einwandfreie Fälle zusammengestellt. Er kommt auf Grund der Literatur und seiner eigenen Beobachtungen zu dem Resultat, daß die Blutuntersuchungen nach Exstirpation einer

gesunden Milz in keiner Weise für eine Beteiligung dieses Organs an der Bildung roter Blutkörperchen sprechen, daß sie jedoch regelmäßig eine wenigstens zeitweise auftretende Vermehrung der Lymphocyten erkennen lassen, weshalb man an eine Mitwirkung der Milz bei der Erzeugung der Lymphocyten denken kann. Staehelin spricht jedoch den Gedanken aus, daß die Milz keine Lymphocyten produziert, wohl aber irgendeine andere Funktion ausübt, welche von den Lymphocyten übernommen werden kann, so daß die Vermehrung der Lymphocyten nach Splenektomie durch die gesteigerte Funktion der Lymphdrüsen erklärt werden könne. Auch nach den meisten neueren Arbeiten wird die Zahl der Erythrocyten durch die Milzexstirpation nicht beeinflußt, nur Emery, Küttner, Eliot und Vorwerk fanden in je einem Falle eine Vermehrung (nach 1 bis $1^1/_2$ Jahren) bis zu $6^1/_2$ Millionen; Lymphocytose wird dagegen von den meisten angegeben: Emery, Neck, Riegner, Mathew und Miles, Simpson, Bertrand, Vorwerk, Wischke, Noguchi, Pawlow-Silwanski, Perez, wenn sie auch manchmal fehlte (Vorwerk); in einem Falle fand Vorwerk die Zahl der Lymphocyten sogar vermindert. In der Mehrzahl der Fälle ging, falls die Beobachtung lange genug fortgesetzt wurde, die Vermehrung der Lymphocyten allmählich wieder zurück, so daß nach einigen Jahren die prozentuale Zusammensetzung vollkommen normal war. Über Eosinophilie berichten Hartmann-Vaquez und Goebel, über Vermehrung der Übergangsformen Fontoynont, Kappis, Küttner, Vorwerk.

Die Resultate der experimentellen Untersuchungen weichen in mancher Hinsicht von diesen klinischen Blutbefunden ab. Nach Laudenbach ist die Milz bei der Hämoglobinbildung bzw. Bildung roter Blutkörperchen beteiligt; da nach Entfernung dieses Organs bedeutende Verminderungen der genannten Blutbestandteile stattfinden. Die genannten Blutveränderungen begannen erst eine gewisse Zeit nach der Milzexstirpation und erreichten ihr Maximum gewöhnlich in zwei bis drei Monaten nach der Operation. Gabbi fand drei bis sechs Monate nach der Milzexstirpation bei Kaninchen und Meerschweinchen keine wahrnehmbare Veränderung, weder im Hämoglobingehalt noch in den roten Blutkörperchen. Die Zahlen schwankten in den Verhältnissen, welche vor der Operation festgestellt wurden. Paton und Goodall kamen zu dem Resultat, daß die Milz bei Hunden und Kaninchen keinen Einfluß auf die Blutbildung hat. Die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten nahm nach der Milzentnahme nicht zu. Über den Einfluß der Milzexstirpation auf die Leukocyten hat Kurloff eingehende Untersuchungen an splenektomierten Meer-

schweinchen vorgenommen, und zwar hat er dieselben bis zu zwei Jahre ausgedehnt. Die Resultate sind in der ersten Auflage der Anämie von Ehrlich-Lazarus in Nothnagels Handbuch eingehend mitgeteilt (die Originalarbeit ist nur russisch erschienen); ich lasse sie hier in extenso folgen: »Der nach der Operation sich entwickelnden Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterialdrüsen, entspricht eine Lymphocytose, die im Verlauf des ersten Jahres nach der Operation so konstant auftritt, daß sie als charakteristisch für das Fehlen der Milz gelten kann. Diese Vermehrung kann das Doppelte derselben und mehr betragen. Wir müssen daraus entnehmen, daß der Ausfall der Milzfunktion vom Lymphdrüsensystem gedeckt wird. Diese Periode der Lymphämie kann wohl bei einigen Tieren ausnahmsweise durch Jahre persistieren; bei der Mehrzahl jedoch geht sie schon im Laufe des ersten Jahres zurück; ja es können sogar nun geringere Mengen von Lymphocyten als normal produziert werden. Im Gegensatz hierzu zeigen die Knochenmarkszellen im Laufe des ersten Jahres nicht die geringste Schwankung. . . . Höchst interessant ist die Vermehrung der eosinophilen Zellen, die konstant im zweiten Jahre nach der Operation auftritt und zu einer ganz kolossalen Erhöhung ihrer absoluten und relativen Zahlen führt.« Helly faßt seinen Standpunkt dahin zusammen, daß in bezug auf die hämatopoëtischen Funktionen die Milz keine nach irgendeiner Richtung ausschlaggebende Rolle spielt. Die Bildung der Lymphocyten vollzieht sich in ihr in gleicher Weise wie im übrigen Lymphgewebe. Für die Blutbildung im engeren Sinn, also für die Erzeugung roter Blutkörperchen, glaubt er ihr nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse im postembryonalen Leben beim Menschen überhaupt so gut wie jegliche Bedeutung absprechen zu können. Nägeli schließt in seinem Lehrbuch das Kapitel über die Milz als funktionierendes Organ mit den Worten: »Überblickt man alle diese Verhältnisse, so darf man doch wohl als gesichert betrachten, daß nach Milzexstirpation eine Funktionssteigerung des lymphatischen Apparates und ebenso eine solche des myeloischen eintritt.«

Ich habe nun nochmals den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blut zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht. Die Anregung zu diesen Versuchen verdanke ich Herrn Prof. C. Hirsch, der auch die ersten Milzexstirpationen in liebenswürdiger Weise selbst ausführte; ich spreche ihm hiermit meinen verbindlichsten Dank aus. Gleichzeitig habe ich auf Veränderungen geachtet, die eventuell an den übrigen hämatopoëtischen Organen nach der Milzexstirpation

auftreten. Zu meinen Versuchen habe ich Kaninchen verwendet, deren Blutbild ich bis zu 388 Tage nach der Splenektomie verfolgte. Bevor ich jedoch auf diese Untersuchungen näher eingehe, erscheint es mir nötig, kurz das normale Blutbild der Kaninchen zu besprechen, da nur bei genauer Kenntnis der normalen Verhältnisse eine richtige Beurteilung eventueller Abweichungen möglich ist. Die Angaben der verschiedenen Autoren über die normale Zusammensetzung des Kaninchenblutes stimmen nicht in allen Punkten überein. Kurz vor Abschluß dieser Arbeit hat Bittner in einer größeren Abhandlung über: »Hämatologische Untersuchungen an Kaninchen bei experimenteller Trichinosis nebst einem Beitrag zur Frage der Milzexstirpation« auch das normale Blutbild der Kaninchen eingehend behandelt. Nach ihm schwankt die Zahl der roten Blutkörperchen außerordentlich, oft innerhalb weniger Tage um mehrere Hunderttausende. Als Maximum sah er in einem Falle 9 Millionen, das Minimum wurde mit $3^1/_2$ Millionen erreicht. Als mittlere Zahl gibt er 6—7 Millionen pro 1 cmm an. Vulpius fand bei seinen Zählungen Schwankungen zwischen $4^1/_2$ und $6^1/_2$ Millionen. Auch Mieschers Schüler, Karcher, Veillon und Suter, fanden sehr große Differenzen in der Erythrocytenzahl verschiedener Kaninchen, aber auch bei ein und demselben Tier sehr bedeutende Schwankungen in kurzen Intervallen, für die sie keine Erklärung geben können. Daß es sich dabei nicht um Versuchsfehler handelte, halten sie für absolut sicher (Doppelbestimmungen!). Dadurch wird, wie sie schreiben, das Kaninchen für Blutuntersuchungen wenig brauchbar, besonders dann, wenn es sich um kleine Unterschiede in der Blutzusammensetzung handelt. Dieser Warnung, kleinen Schwankungen eine zu große Bedeutung beizulegen, wird man voll und ganz zustimmen müssen. Übrigens zeigen auch sonst die Erythrocytenwerte gesunder Tiere, worauf bereits ältere Autoren, z. B. Otto, hingewiesen haben, viel größere Schwankungen als die gesunder Menschen.

Was nun die Leukocyten betrifft, so scheint ihre absolute Zahl nur geringe Schwankungen zu zeigen, dagegen weichen über die prozentuale Zusammensetzung die Angaben der einzelnen Autoren sehr voneinander ab. Als Durchschnittswerte für Erythrocyten und Leukocyten habe ich in den verschiedenen Arbeiten mit größeren Untersuchungsreihen folgende Zahlen finden können.

Es bestehen demnach vorwiegend Differenzen hinsichtlich des prozentualen Verhältnisses der einzelnen Leukocytenarten. Bittner macht für diese großen Unterschiede zwischen den Normalwerten der einzelnen Autoren verschiedene Momente verantwortlich, so das

Tabelle 1.

Autoren	Anzahl der roten Blutkörperchen	Anzahl der weißen Blutkörperchen	Lymphocyten %	Gr. Mononukleäre %	Pseudoeosinoph. %	Eosinophile %	Mastzellen %
Bettmann	—	10 600	31	13	48	—	—
Brinkerhoff u. Tyzzer	—	—	45—55	2—8	40—50	0,5—1	4—8
Burnett	5 500 000	8 500	48	—	47	3	2
Bunting	—	7000—9000	53,5	7	35	0,5	8,5
Courmont und Lesieur	—	9 000	—	—	45	—	—
v. Domarus	—	3800—13100	25,1—44,1	—	47,1—64,1	0—3,1	6,4—10
Dumoulin	—	7 000	10—30	15—30	30—50	0,3	15—30
Goodall	5 160 000	10 500	52	—	43	2,5	2,5
Gruber	4,5—7,5 Mill.	5000—14000	28—44	3—13	37—54	—	2—10
Heinecke	—	9000—12000	38,3—41,5	18,2—18,8	36,6—41,5	0,3	0,9—3
Kanthack und Hardy	—	—	70—80	2—6	20—30	1—2	2—5
Klieneberger u. Carl	5 250 000	8 150	35	11,0	50,5	1,0	2,5
Lindberg	—	—	36	7	45,5	1,5	6
Loewit	—	10 720	31,9	3	60,4	0—0,8	1,6—3
Mezincescu	—	—	36	—	56	5	3
Muir	—	7 570	40,2	12	47,7	—	—
Nicolas-Froument	—	7 213	26	26,7	46,1	1,4	—
Okintschitz	—	—	25,9	11,6	51	—	—
Proescher	—	6000—12000	60—65	—	33—40	0—0,57	4—8
Tallquist und Willebrandt	—	8000—13000	20—25	20—25	45—55	0,5—3	2—5
Scholz	5—7 Mill.	9 500	41	—	55	4	—
Ziegler	5—6 Mill.	8000—13000	50—60	5—12	30—40	einzelne	3—5

Ein großer Teil dieser Zahlen entstammt einer Tabelle aus der Arbeit von A. Bittner (Fol. haemat. Archiv XV).

Alter der Versuchstiere, den jeweiligen Untersuchungstermin, die angewendete Technik, ferner die Schwierigkeit in der Differenzierung der lymphoiden Zellen. Als Hauptgrund sieht er an eine außerordentlich große individuelle quantitative Variation der Leukocyten, selbst bei Tieren unter ganz gleichen äußeren Bedingungen, ja sogar bei solchen von gleichem Wurfe. Ich möchte ihm in letzterem Punkte nicht vollkommen beistimmen; vor allem erscheint es mir doch auffallend, daß die einzelnen Autoren trotz der großen Abweichungen, die ihre Resultate im Vergleich mit anderen auf-

weisen, bei ihren Zählungen meist ziemlich konstante Werte gefunden haben. Auch ich habe bei meinen zahlreichen Untersuchungen, die ich gleich aufführen werde, einen ziemlich konstanten Durchschnittswert in der prozentualen Zusammensetzung gefunden. Ich möchte deshalb annehmen, daß die Abweichungen vorwiegend durch äußere Momente (Art der Haltung, Fütterung, Untersuchungstechnik usw.) bedingt sind, und daß außerdem wohl Rasseunterschiede eine Rolle spielen. In dieser Annahme werde ich bestärkt durch die Beobachtung, daß Tiere, die unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten wurden, sehr übereinstimmende Befunde boten. So zeigten fünf junge Tiere von einem Wurf, die zusammen in einem Stall untergebracht waren, sehr übereinstimmende Werte. Ich lasse nun meine Zählungen folgen, die ich im Verlauf der letzten fünf Jahre an 57 verschiedenen normalen Kaninchen zum größten Teil selbst erhoben habe. Ein kleinerer Teil wurde von Herrn Dr. Maschke ausgeführt.

Ich möchte hervorheben, daß ich sämtliche Zahlen ohne Auswahl mitteile, damit auch die zum Teil nicht unerheblichen Schwankungen nach oben und unten hervortreten. Bei den Lymphocyten habe ich keinen Unterschied zwischen großen und kleinen gemacht, da ich mit Türk und Proescher der Meinung bin, daß eine solche Trennung beim Kaninchenblut eine sehr willkürliche ist. Auch Kleineberger und Carl unterscheiden nicht zwischen kleinen und großen Lymphocyten.

Aus Tabelle 2 möchte ich als wichtig nur folgendes hervorheben: Die Erythrocytenwerte zeigen sehr erhebliche Schwankungen, wie sie auch Bittner u. a. gefunden haben. Auffallend ist, daß in letzter Zeit durchweg besonders hohe Erythrocytenzahlen festgestellt wurden. Diese Tatsache spricht meines Erachtens für die Abhängigkeit der Erythrocytenzahl von äußeren Bedingungen, wie ich dies schon oben auseinandergesetzt habe. Die Durchschnittswerte der Prozentzahl der einzelnen Leukocytenformen stimmen in den drei Gruppen von Tieren annähernd überein. Dagegen zeigt sich beim Vergleich dieser Zahlen mit den oben angeführten anderer Autoren, daß die Lymphocytenwerte bei meinen Fällen durchweg höher sind. Für meine Kaninchen muß ich 60—70% Lymphocyten als normal ansehen. Allerdings waren nicht selten bei anscheinend völlig normalen Tieren ganz bedeutende Abweichungen von diesen Werten zu verzeichnen. Änderung der Lymphocytenzahl ging meist mit einer entsprechenden Verschiebung in den Werten der pseudoeosinophilen Leukocyten einher. Manchmal war die Zahl der Mastzellen abnorm hoch (bis zu 15%). Jedenfalls lehrt diese Tabelle, daß man bei experimentellen

Tabelle 2.

Nummer	Datum	Gewicht g	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Pseudoeosin.	Eosin.	Mastzellen
1	19. XII. 08	2300	4,690	12 300	70,0	27,0		3,0
2	4. I. 09	—	6,016	10 900	66,6	29,4		4,0
3	12. I. 09	1900	4,740	13 900	82,8	16,2		1,0
4	25. I. 09	—	5,304	12 200	70,2	25,8		4,0
5	25. I. 09	1580	5,064	12 300	75,0	23,8		1,2
6	2. II. 09	4500	5,132	9 300	71,6	24,0		4,4
7	18. II. 09	2750	5,420	8 300	63,5	34,0		2,5
8	6. III. 09	1880	5,632	10 000	63,8	32,2		4,0
9	6. III. 09	1800	5,840	10 200	70,2	25,8		4,0
10	9. III. 09	2350	6,256	7 200	61,8	36,2		2,0
11	25. III. 09	1750	4,416	4 500	57,0	37,0		6,0
12	26. III. 09	2250	4,096	6 200	36,0	56,0		8,0
13	28. III. 09	2400	5,600	5 200	66,0	28,5		5,5
14	28. III. 09	2300	4,720	9 100	66,5	31,5		2,0
15	4. IV. 09	2100	6,512	8 100	90,0	9,2		0,8
16	5. IV. 09	2100	5,568	7 600	70,2	24,4		5,4
17	7. IV. 09	1950	4,800	10 100	52,0	33,0		15,0
18	13. IV. 09	1550	5,200	11 900	92,0	7,0		1,0
19	7. VIII 09	2500	5,840	10 900	83,0	10,0		7,0
			100,846	180 200	1308,2	511,0		80,0
	Durchschnittszahl		5,300	9,900	68,85	26,9		4,25
1	29. VIII. 11	3000	5,200	7 800	62,4	31,2	0,2	6,2
2	29. VIII. 11	2700	4,040	5 100	66,5	28,0	1,5	4,0
3	20. X. 11	2250	5,200	4 400	83,0	13,0	0,5	3,5
4	7. XII. 11	2500	5,760	7 300	84,0	12,4	0,4	3,2
5	18. XII. 11	3300	5,200	7 400	56,0	36,0	1,0	7,0
6	22. XII. 11	2700	5,200	8 400	61,5	36,5	—	2,0
7	4. I. 12	2900	5,260	7 000	64,5	20,5	1,0	14,0
8	22. I. 12	2600	4,800	7 400	86,0	9,0	—	5,0
9	I. VI. 12	2700	5,420	3 600	56,0	42,0	—	2,0
10	6. IX. 12	2500	5,750	8 500	77,6	20,8	0,4	1,2
11	7. IX. 12	2350	5,100	7 700	82,2	15,0	0,2	2,6
12	10. IX. 12	2600	4,830	11 800	67,4	23,6	1,2	7,8
13	16. IX. 12	2500	4,990	9 100	82,4	12,0	2,0	3,6
14	18. IX. 12	2800	5,570	9 300	80,0	12,0	1,5	6,5
15	21. IX. 12	2350	5,590	9 600	86,0	10,4	0,4	3,2
16	21. IX. 12	3000	4,500	10 400	77,0	13,0	2,5	7,5
17	30. IX. 12	2000	5,096	8 100	72,0	21,6	1,2	5,2
18	30. IX. 12	2000	5,000	8 700	70,4	24,4	0,4	4,8
19	1. X. 12	1900	4,704	11 800	74,0	22,0	0,5	3,5
20	8. X. 12	2200	5,760	8 600	64,0	24,0	2,8	9,2

Fortsetzung von Tabelle 2.

Nummer	Datum	Gewicht g	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Pseudo-eosin.	Eosin.	Mastzellen
21	14. X. 12	3000	4,820	8 000	58,0	32,4	—	9,6
22	17. XII. 12	2480	6,120	5 300	42,8	50,4	—	6,8
23	17. XII. 12	2980	6,550	7 200	61,0	30,5	1,0	7,5
24	29. XII. 12	2950	6,160	8 800	71,0	19,0	3,5	6,5
25	29. XII. 12	2350	5,740	10 500	62,5	33,5	—	4,0
26	6. I. 13	2500	6,570	11 500	71,0	25,0	1,0	3,0
27	16. I. 13	3600	5,830	7 500	43,0	53,5	—	3,5
28	16. I. 13	2600	5,620	8 600	44,8	47,6	0,8	6,8
29	2. II. 13	2700	6,720	12 400	73,5	24,0	1,0	1,5
30	29. III. 13	2420	7,740	8 000	47,2	43,6	1,2	8,0
31	29. III. 13	2700	7,530	7 900	64,0	30,0	0,8	5,2
32	5. IV. 13	2650	7,390	8 800	61,6	32,8	3,2	2,4
33	29. IV. 13	2800	7,536	8 200	68,7	17,0	2,0	12,3
			186,296	274 700	2222,0	866,7	32,2	179,1
	Durchschnittszahl		5,645	8 300	67,3	26,3	1,0	5,4

Ein Teil der Zählungen von Kaninchen 1—33 wurde von Herrn Dr. Maschke ausgeführt.

Junge Kaninchen von einem Wurf [1]).

Nummer	Datum	Gewicht	Erythr.	Leukoc.	Lymph.	Pseudo-eosin	Eosin	Mastzellen
1	3. IV. 13	870	4,580	9 500	78,8	13,6	2,0	5,6
	dass. 7. IV. 13		7,220	7 000	62,0	24,4	2,8	10,8
2	2. IV. 13	800	7,280	5 000	58,4	26,8	5,2	9,6
3	3. IV. 13	945	7,080	15 200	62,6	25,6	3,6	8,0
4	5. IV. 13	720	6,999	7 600	60,4	34,4	2,4	2,8
5	5. IV. 13	800	7,820	7 400	51,6	39,6	3,6	5,2
			40,890	51 700	374,0	164,4	19,6	42,0
	Durchschnittszahl		6,810	8 600	62,3	27,4	3,3	7,0

1) Diese Zählungen wurden sämtlich von Herrn Dr. Maschke ausgeführt.

Untersuchungen mit der Deutung kleinerer Schwankungen in der Prozentzahl der Leukocyten sehr vorsichtig sein muß.

Auf Grund dieser Erfahrungen an normalen Kaninchen glaube ich mich zu einem Urteil über den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blutbild berechtigt.

Meine Versuche wurden an jungen, jedoch ausgewachsenen Kaninchen vorgenommen, denen die Milz in Äthernarkose exstirpiert wurde. Wie aus den Tabellen hervorgeht, wurden die Versuche zum Teil bereits vor vier Jahren ausgeführt; neuerdings jedoch nochmals aufgenommen und vollends zum Abschluß gebracht. Nicht alle Tiere überstanden die Splenektomie reaktionslos, manche gingen an Peritonitis zugrunde, manche bekamen Abszesse an der Hautwunde. Alle diese Tiere sind hier nicht aufgeführt. Die Befunde stammen lediglich von Tieren, bei denen, wie zum Teil auch die später vorgenommene Sektion zeigte, die Operation vollkommen aseptisch verlaufen war und keinerlei Komplikationen nachweisbar waren. Durch Eiterungen wird, wie ich mich überzeugen konnte, das Blutbild ganz wesentlich verändert. Die Resultate meiner Zählungen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Demnach ergibt sich, daß die Milzexstirpation keinen Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten auszuüben vermochte; die von dem Durchschnittswerte zum Teil nicht unerheblich nach oben und unten abweichenden Zahlen liegen sämtlich noch innerhalb der physiologischen Grenzen, und ähnliche Schwankungen können auch, wie ich dies bereits oben ausgeführt habe, bei normalen Kaninchen innerhalb kurzer Zeit auftreten. Aus diesem Grunde möchte ich auch den Erythrocytenverminderungen, welche wenige Stunden oder Tage nach der Splenektomie von verschiedenen Autoren festgestellt und als Folge der Milzexstirpation angesehen wurden, keine Bedeutung beilegen. Bei je zwei Kaninchen (Nr. XII u. XIII, bzw. XV u. XVI) von zwei verschiedenen Versuchsreihen, wurden sehr hohe Erythrocytenzahlen mehrere (3—7) Monate nach der Splenektomie gefunden, und man könnte nach den Mitteilungen von Küttner u. a. versucht sein, diese Vermehrung als eine Folge der Milzexstirpation anzusehen. Dies ist aber wohl nicht berechtigt; denn das nichtoperierte Kontrolltier wies in dieser Zeit die gleichhohen Erythrocytenwerte auf, die ich zum Vergleich hier folgen lasse.

Danach glaube ich, meine Versuche dahin deuten zu müssen, daß die Milzexstirpation beim Kaninchen ohne Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten ist.

Tabelle 3.

	Gewicht g	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Pseudoeosinophile	Eosinophile	Mastzellen
I. Vor der Operation 2. II. 09	2500	5,132	9300	71,6		24,0	4,4
31 Tage nach d. Oper.		5,048	8300	60,7		28,3	10,0
47 » » » »		5,030	8900	54,75		41,75	3,5
57 » » » »		4,504	5000	72,25		25,0	2,75
91 » » » »		4,416	9600	41,0		54,8	4,2
182 » » » »	2500	4,304	5500	39,25		58,5	2,25
388 » » » »		6,192	10900	73,6		22,8	3,6
III. Vor der Operation 17. II. 09	2750	5,420	8300	63,5		34,0	2,5
16 Tage nach d. Oper.		5,680	7800	61,0		38,0	1,0
35 » » » »	2720	5,344	8600	65,0		32,5	2,5
75 » » » »		4,696	13800	52,0		41,0	7,0
120 » » » »		5,193	8500	56,0		41,5	2,5
171 » » » »	2400	5,016	8800	60,5		35,5	4,0
372 » » » »	2700	5,456	5700	58,0		40,0	2,0
V. Vor der Operation 5. IV. 09	2100	5,568	7600	70,2		24,4	5,4
30 Tage nach d. Oper.		5,112	7200	69,8		25,6	4,6
120 » » » »		4,480	11400	62,5		34,5	3,0
IV. Vor der Operation 28. III 09	2300	4,720	9100	66,5		31,5	2,0
38 Tage nach d. Oper.		4,776	6500	80,6		17,4	2,0
125 » » » »		5,896	11900	73,5		24,0	2,5
VI. Vor der Operation 9. V. 09		nicht gezählt					
1 Tag nach d. Oper.		4,328	14600	42,0		52,0	6,0
40 Tage » » »		5,576	17300	43,6		50,2	6,2
87 » » » »		5,192	9500	90,4		7,0	2,6
II. Vor der Operation 25. I. 09	1580	5,064	12300	75,0		23,8	1,2
7 Tage nach d. Oper.		5,375	9800	71,6		26,4	2,0
61 » » » »		5,096	15000	67,5		30,5	2,0
VII. Vor der Operation 18. XII. 11	3300	5,200	7400	56,0	36,0	1,0	7,0
14 Tage nach d. Oper.		5,320	5200	56,0	27,5	3,5	13,0
VIII. Vor der Operation 22. XII. 11	2700	5,200	8400	61,5	36,5	—	2,0
11 Tage nach d. Oper.		5,160	8200	58,0	37,5	2,0	2,5

Fortsetzung von Tabelle 3.

	Gewicht g	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Pseudoeosinophile	Eosinophile	Mastzellen
IX. Vor der Operation 2. IX. 12	2350	5,100	7700	82,2	15,0	0,2	2,6
24 Tage nach d. Oper.		4,880	8900	56,5	41,0	—	2,5
X. Vor der Operation 16. IX. 12	2500	4,990	9100	82,4	12,0	2,0	3,6
14 Tage nach d. Oper.		5,296	5700	75,2	20,0	—	4,8
XI. Vor der Operation 21. IX. 12	2350	5,590	9600	86,0	10,4	0,4	3,2
3 Tage nach der Oper.		5,060	7800	78,8	18,8	—	2,4
XII. Vor der Operation 18. IX. 12	2800	5,570	9300	80,0	12,0	1,5	6,5
78 Tage nach d. Oper.	3000	6,408	3900	64,5	29,5	1,0	5,0
110 » » » »		6,320	6000	62,8	31,2	1,2	4,8
131 » » » »		6,816	6600	42,2	49,2	1,6	6,8
XIII. Vor der Operation 21. IX. 12	3000	4,500	10400	77,0	13,0	2,5	7,5
16 Tage nach d. Oper.		5,328	7500	77,2	15,6	0,4	6,8
75 » » » »	3100	6,800	11000	82,5	7,0	1,5	9,0
104 » » » »		7,264	8200	64,4	22,0	8,0	5,6
128 » » » »		7,390	7200	72,0	13,6	1,2	13,2
172 » » » »		6,728	7800	62,8	23,5	1,7	12,0
202 » » » »		7,776	8300	72,4	14,0	2,8	10,8
220 » » » »		6,440	9300	72,4	16,0	2,0	9,6
XIV. Vor der Operation 17. XII. 12	2980	6,550	7200	61,0	30,5	1,0	7,5
11 Tage nach d. Oper.	3125	5,470	7100	55,5	35,0	1,0	8,5
XV. Vor der Operation 16. I. 13	2600	5,620	8600	44,8	47,6	0,8	6,8
8 Tage nach der Oper.	2350	5,570	10400	25,2	69,6 + 1,6 Myelocyt.	0,4	3,2
Sehr zahlreiche Normoblasten: auf 250 Leukocyten 328 Normoblasten.							
42 Tage nach d. Oper.	2325	5,590	12800	37,6	59,6	—	2,8
85 » » » »	2350	7,870	9200	38,8	46,0	—	15,2
XVI. Vor der Operation 16. I. 13	3600	5,830	7500	43,0	53,5	—	3,5
7 Tage nach der Oper.	3100	5,320	8900	53,0	44,0	0,5	2,5
42 » » » »	2950	6,430	6600	60,8	35,2	—	4,0
85 » » » »	3340	7,260	16400	66,0	27,6	—	6,4

Auch von diesen Zählungen hat Herr Dr. Maschke einen Teil ausgeführt.

Tabelle 4.

Kontrolltier.

Datum	Gewicht g	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Pseudoeosinophile	Eosinophile	Mastzellen
6. I. 13	2500	6,570	11500	72,0	25,0	1,5	1,5
28. I. 13	2900	7,312	10800	88,0	8,0	1,0	3,0
13. III. 13	2900	7,048	10100	81,8	13,6	1,0	3,0
12. IV. 13		6,744	10600	76,0	20,8	2,8	0,4
29. IV. 13	2900	7,536	8200	68,0	17,0	2,0	12,5

Auch die Gesamtzahl der Leukocyten hielt sich innerhalb der normalen Grenzen, und die prozentuale Zusammensetzung der Leukocyten zeigt eine auffallende Konstanz. Während in einer großen Anzahl von Fällen beim Menschen und regelmäßig in den Tierversuchen von Kurloff an Meerschweinchen eine Vermehrung der Lymphocyten nach der Milzexstirpation eintrat, war dies bei meinen Versuchen nicht der Fall; es scheinen sich eben in dieser Hinsicht die verschiedenen Tierarten nicht ganz gleichmäßig zu verhalten, wie ja auch die normale Zusammensetzung des Blutes bei den verschiedenen Tieren keine gleichmäßige ist; so enthält das Blut des Kaninchens 60–70% Lymphocyten, das des Meerschweinchens dagegen nach Kurloff 45—65%, nach Klieneberger 45% Lymphocyten. Nach meinen Versuchen kann man annehmen, daß beim Kaninchen alle Lymphocyten von den Lymphdrüsen produziert werden und die Milz keine Lymphocyten an das Blut abgibt.

Die Pseudoeosinophilen, Eosinophilen und Mastzellen ließen ebenfalls keine deutliche oder dauernde Verschiebung nach oben oder unten erkennen. Es traten nur geringe und nicht konstante Schwankungen auf.

Als Resultat dieser Untersungen ergibt sich demnach, daß ein Einfluß der Milzexstirpation auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes beim Kaninchen nicht zu erkennen ist.

Es liegen nun zwei Möglichkeiten vor: entweder die Milz beteiligt sich überhaupt nicht an der Blutbildung, oder das Knochenmark und die Lymphdrüsen treten nach der Milzexstirpation vikariierend für sie ein. In diesem Falle ist zu erwarten, daß diese Organe Veränderungen im Sinne einer kompensatorischen Hyperthrophie auf-

weisen, also einerseits Hyperplasie des Knochenmarks, andererseits Lymphdrüsenschwellung besteht. Es wäre auch denkbar, daß nach Exstirpation der Milz und damit Ausschaltung eines großen Teils des lymphatischen Gewebes vikariierend lymphatisches Gewebe im Knochenmark auftritt. Normalerweise sind nach Schridde und Nägeli im Knochenmark weder Lymphocyten noch Lymphgefäße vorhanden, während nach Pappenheim, Askanaszy u. a. Lymphocyten im Knochenmark entstehen. Auch nach Helly bilden Elemente der Lymphocytenreihe einen regelmäßigen Befund; sie finden sich gleichmäßig unter die übrigen Elemente verteilt; eine Anordnung in Keimzentren wird vermißt. Hedinger, sowie Oehme haben nun beim Status lymphaticus bzw. bei Rachitis typische Lymphfollikel mit Keimzentren beschrieben, und es wäre deshalb nicht ausgeschlossen, daß auch nach Milzexstirpation derartige Lymphknötchen im Knochenmark auftreten. Bei Ciaccio (Fol. Haematol. VIII S. 137) fand ich gelegentlich folgende Bemerkung: »Dominici dans quelques conditions pathologiques a décrit dans la moëlle osseuse de vrais ilôts lymphoides. Pareillement Pianese (Gyon. intern. delle Scienze Mediche 1905) a décrit ces mêmes ilôts lymphoides dans la môelle osseuse de cobayes splénectomisées.« Leider war mir die Einsicht der Originalarbeit nicht möglich.

Im allgemeinen sind die Mitteilungen über Organuntersuchungen nach Splenektomie — besonders im Gegensatz zu den zahlreich vorliegenden Blutuntersuchungen — nur sehr spärlich. Mosler berichtet, daß er bei einem Hunde zehn Monate nach der Splenektomie rotes, schmieriges Knochenmark fand. Ähnliche Zustände wurden von Tizoni, Kostjurin und Freiberg beschrieben: »Funktionelle Hyperämie des Markes, erhöhte Tätigkeit im Sinne der Neubildung roter Blutkörperchen« (Vulpius). Dagegen vermißten übereinstimmend Tizzoni und Freiberg bei Kaninchen, besonders bei ausgewachsenen, sowohl makroskopische als histologische Zeichen vermehrter Blutbildung im Knochenmark. Laudenbach schreibt, daß im Knochenmark Veränderungen im Sinne gesteigerter Blutbildung wahrzunehmen sind; es erwies sich besonders an den Epiphysen kirschrot; mikroskopische Untersuchungen hat er nicht vorgenommen. Nach Gabbi wird eine vikariierende Wirkung nach der Milzexstirpation in einem sehr geringen Maße vom Knochenmark, in einem größeren vom Mastdarmkapillarnetz entfaltet. Einzelheiten fehlen. Über Knochenmarksbefunde bei splenektomierten Menschen liegen bisher keine Mitteilungen vor; nur Riegner konnte vier Wochen nach Entfernung der rupturierten Milz eines fast ausgebluteten Jungen das Mark des

Oberschenkels untersuchen, zu dessen Amputation er sich gezwungen sah. Es zeigte hierbei das Knochenmark lebhafte, aber keineswegs hochgradige Neubildungsvorgänge, die, wie Vulpius schreibt, nichts weiter beweisen können als daß das Mark am Wiederersatz des Blutverlustes sich beteiligte.

Häufiger wird über Veränderungen der Lymphdrüsen berichtet. In vielen Fällen (sowohl klinisch wie experimentell) wurde nach der Milzexstirpation ein vikariierendes Anschwellen der Lymphdrüsen an verschiedenen Körperstellen beobachtet, die sich zum Teil nach einiger Zeit wieder zurückbildeten. Doch ist nach der zusammenfassenden Arbeit von Staehelin sowie den experimentellen Untersuchungen von Laudenbach die Hypertrophie der Lymphdrüsen keine konstante Erscheinung, sodaß sich ein gesetzmäßiges Verhalten nicht konstruieren läßt. Kurloff berichtet bei seinen Versuchen an Meerschweinchen über regelmäßige Lymphdrüsenschwellungen. Jordan dagegen vermißte in seinen sechs Fällen Drüsenschwellungen.

Über das Auftreten von Veränderungen an anderen Organen (Leber, Niere usw.) wird nirgends berichtet, nur Schilddrüsenvergrößerung wird beiläufig erwähnt. Übrigens hat bereits Tiedemann die Ansicht ausgesprochen, daß die Schilddrüse für die exstirpierte Milz einträte, der er blutbildende Fähigkeit zusprach. Dergleichen Ansicht war Zesas. Tauber widersprach diesen Anschauungen; er führte aus, daß zwischen Milz und Schilddrüse keinerlei physiologische Einheit bestehe.

Um über die Beziehungen zwischen der Milz und den hämatopoëtischen Organen Aufschluß zu bekommen, habe ich an zwei Kaninchen (Nr. XII. u. XIII) anatomische Untersuchungen angestellt. Die Tiere wurden 131 bzw. 220 Tage nach der Milzexstirpation getötet. Über den makroskopischen Befund möchte ich zusammenfassend berichten. Eine Hyperplasie der Lymphdrüsen, auf die ich besonders achtete, konnte ich in keinem Falle nachweisen; ebensowenig eine solche der Thymus. Am Knochenmark des Oberschenkels war makroskopisch nichts Besonderes zu sehen, ebensowenig an den übrigen Organen (Leber, Niere, Lunge). In keinem der beiden Fälle waren Reste von Milzgewebe zurückgeblieben; auch fanden sich keine Nebenmilzen. Die Milzexstirpation war also eine vollkommene gewesen. Außer geringfügigen Adhäsionen waren keinerlei postoperative Veränderungen zu sehen. Von beiden Kaninchen wurden die Organe lebenswarm in Müller-Formol fixiert, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Zur Färbung der Schnitte wurden außer Hämatoxylin-Eosin die spezifischen Blutfärbemethoden (Panchrom usw.) an-

gewendet. Betreffs der Technik verweise ich auf die hämatologische Technik von Nägeli und Schridde. Auch über die mikroskopischen Befunde kann ich zusammenfassend berichten, da sich, wie ich gleich vorwegnehmen will, keine wesentlichen Veränderungen nachweisen ließen. Das Knochenmark war etwas zellreicher als bei normalen Tieren, und die granulierten Formen überwogen, während die Normoblasten an Zahl etwas zurücktraten. Doch waren die Abweichungen vom normalen Bild im ganzen nur gering. Die lymphoiden Zellen waren nicht vermehrt, nie war eine Andeutung von Follikelbildung zu sehen. Der Pigmentgehalt war etwas vermehrt. In Leber und Niere waren keinerlei Veränderungen zu erkennen. Nirgends zeigte sich Bildung lymphatischen Gewebes. Bei Tier XII fanden sich in der Lunge ziemlich reichlich Knochenmarksembolien mit teils wohl erhaltenen, teils pyknotischen Riesenzellen. Bei Tier XIII waren diese nicht vorhanden. Kaninchen XII war durch Äther, Kaninchen XIII durch Schlag ins Genick getötet. Nach den Untersuchungen von Ogata muß man annehmen, daß diese Knochenmarksembolien, da die Kerne der Riesenzellen zum Teil pyknotisch waren, nicht erst beim Töten des Tieres zustande gekommen sind, sondern daß sie bereits mehrere Tage alt waren. Eine Bedeutung kommt diesen Knochenmarksembolien nach den Untersuchungen von Aschoff, Lubarsch, Maximow, Ogata nicht zu; sie werden schon normalerweise in den Lungen von Kaninchen gefunden.

Es hat demnach die Milzexstirpation ebensowenig wie auf das Blut, so auch auf die Organe, namentlich die hämatopoëtischen irgendwelchen Einfluß auszuüben vermocht. Ein vikariierendes Eintreten eines Organs für die ausgeschaltete Milz war nicht zu erkennen. Man kann daraus wohl den Schluß ziehen, daß die Milz sich normalerweise nicht an der Blutbildung beteiligt, auch nicht wesentlich an der Produktion von Lymphocyten. Der negative Befund am Knochenmark steht in einem gewissen Gegensatz zu den Resultaten von Ziegler, der eine Hyperplasie des Knochenmarks nach Ausschaltung der Milz gefunden hat. Seine Versuchsanordnung war allerdings eine andere; er bestrahlte längere Zeit die Milz, so daß es zu einer totalen oder partiellen Zerstörung des follikulären Apparates in der Milz kam. Außer der Hyperplasie des Knochenmarks trat eine Abnahme, ja fast völliges Verschwinden der Lymphocyten des Blutes ein. Er kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß zwischen Milz und Knochenmark eine wichtige funktionelle Beziehung besteht, die zur Erhaltung der Konstanz des Blutbildes nötig erscheint. Störung der follikulären Milzfunktion führt zur Abnahme

der Zahl der Lymphocyten und relativem Überwiegen des Knochenmarkselemente. Meine Befunde sprechen gegen die Deutung, die Ziegler seinen Resultaten gegeben hat, denn beim Bestehen derartiger Wechselbeziehungen zwischen Knochenmark und Milz wäre auch nach der Splenektomie eine Hyperplasie des Knochenmarks zu erwarten. Ich möchte vielmehr annehmen, daß die nach der Milzbestrahlung am Blut und Knochenmark aufgetretenen Veränderungen eine Folge des Einflusses der Röntgenstrahlen auf das in der Milz zirkulierende Blut sind. Anscheinend wurden die Kaninchen in kurzen Zwischenräumen sehr intensiv den Röntgenstrahlen ausgesetzt (8—10 Stunden). Bereits Gruber hat die Schlußfolgerungen Zieglers zu widerlegen versucht, indem er bei splenektomierten Kaninchen die Hinterläufe bestrahlte; er fand neben einer Vermehrung der Leukocyten eine Hyperplasie des nicht direkt der Strahlenwirkung ausgesetzten Knochenmarks. Letztere faßt er auf als den Ausdruck der reparatorischen Reaktion gegen die durch die intensive Strahlenwirkung vorausgegangene Schädigung. Diese Deutung scheint mir die richtige zu sein, allerdings war zuerst noch der Nachweis zu erbringen, daß die Milzexstirpation nicht an und für sich schon zu einer Hyperplasie des Knochenmarks führt. Dies ist, wie meine Versuche zeigen, nicht der Fall, und damit dürfte meines Erachtens die Zieglersche Hypothese vollkommen widerlegt sein.

Meine bisherigen Untersuchungen haben also keinen Einfluß der Milzexstirpation auf das Blutbild und die hämatopoëtischen Organe erkennen lassen. Und doch scheint die Milz nicht ganz ohne Bedeutung für das Blut zu sein. Allerdings erstreckt sich dieser Einfluß nicht auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. Man hat nämlich gefunden, daß die osmotische Resistenz der Erythrocyten splenektomierter Menschen und Tiere eine Änderung, meist eine Zunahme, erfährt. Botazzi war wohl der erste, welcher fand, daß die roten Blutkörperchen entmilzter Hunde eine erhöhte Resistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen zeigten. Dominici bestätigte diesen Befund, während Pugliese die Zunahme der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen nach Milzexstirpation bestritt. Doch scheinen Unterschiede nach dem Alter der Tiere zu bestehen. Botazzi hatte junge Hunde verwendet; bei vier neugeborenen Hunden haben auch Pugliese und Luzzatti stärkere Resistenz der Blutkörper nach Milzexstirpation auftreten sehen. Im Gegensatz hierzu haben Brissaud und Bauer bei Kaninchen sogar eine vorübergehende Resistenzabnahme nach der Milzexstirpation beobachtet. In jüngster Zeit hat Pel über Resistenzprüfungen an Erythrocyten

entmilzter Hunde berichtet; er fand eine Zunahme der Resistenz gegenüber hypotonischen Lösungen, die nicht durch morphologische Blutabweichungen bestimmt war. Seine, wie er angibt, bisher noch nicht zahlreichen Resistenzbestimmungen an den Erythrocyten entmilzter Kaninchen und Menschen weisen ebenfalls auf eine Zunahme hin. Auch Karsner und Pearce berichten, daß die Erythrocyten spenektomierter Hunde eine erhöhte Resistenz gegen hypotonische Salzlösungen zeigten. Es handelt sich nach ihrer Ansicht dabei um eine den Erythrocyten selbst innewohnende Resistenzerhöhung.

Auf meine Veranlassung hat Herr Dr. Sandaya-Tokio, welcher bereits zahlreiche Resistenzbestimmungen an Menschen vorgenommen hat, deren Resultate in seiner Dissertion niedergelegt sind, auch an entmilzten Kaninchen mit der Hamburgerschen Methode die osmotische Resistenz der Erythrocyten bestimmt. Betreffs der Einzelheiten in der Technik verweise ich auf die vor kurzem erschienene Dissertation. Seine Untersuchungen erstrecken sich auf vier normale und sechs entmilzte Kaninchen. Ich teile hier die Ergebnisse mit: Die Maximumresistenz erwies sich deutlich erhöht, während die Minimumresistenz keine wesentliche Änderung zeigte; letztere ist beim Kaninchen überhaupt schwer ganz exakt zu bestimmen, da die Erythrocyten der Kaninchen sehr empfindlich sind. Auch die Zunahme der Hämolyse findet nicht so gleichmäßig wie beim Menschen statt; immerhin ließ sich bei diesen Versuchen eine Resistenzsteigerung der Erythrocyten nach der Splenektomie erkennen, und zwar in etwa der gleichen Stärke sowohl wenige Wochen wie auch noch vier Monate nach der Operation. Ich selbst habe bereits vor vier Jahren Resistenzbestimmungen an drei entmilzten Kaninchen vorgenommen und bin dabei zu dem entgegengesetzten Resultat gelangt, in dem die entmilzten Tiere eine Verminderung sowohl der Minimum- wie der Maximumresistenz zeigten; die Tiere befanden sich drei bzw. vier Monate nach der Splenektomie. Es können demnach sowohl Resistenzsteigerungen wie Verminderungen nach der Splenektomie auftreten. In diesem Zusammenhange möchte ich auch auf die Tatsache hinweisen, daß in letzter Zeit einige Male eine Änderung der osmotischen Resistenz bei Krankheiten festgestellt wurde, bei denen eine mehr oder weniger hochgradige Erkrankung der Milz, wenn auch zum Teil sekundärer Natur, angenommen werden kann, so abgesehen von den zahlreichen typischen Fällen von hämolytischem Ikterus mit Splenomegalie, bei myeloischer Leukämie (Sandaya) lymphatischer Leukämie (Geisböck) perniziöser Anämie (Geisböck). Es scheint danach, als ob die Milz für die normale

osmotische Resistenz der Erythrocyten von Bedeutung ist. In welcher Weise sich dieser Einfluß geltend macht, darüber lassen sich vorerst nur Vermutungen aufstellen. Wie ich in einer früheren Arbeit ausgeführt habe, glaube ich, daß die osmotische Resistenz der Erythrocyten abhängig ist von ihrem physikalisch-chemischen Aufbau; ähnliche Vorstellungen haben wohl auch Karsner und Pearce. Es erhebt sich nun die Frage, in welcher Weise wohl der Aufbau der Erythrocyten bei splenektomierten Tieren verändert ist. In Anbetracht der Eisenverarmung, die nach Milzexstirpation eintritt, und überhaupt der Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel ist vielleicht die Annahme berechtigt, daß das einzelne rote Blutkörperchen splenektomierter Tiere weniger Eisen besitzt. Es würde dies also einem Zustand entsprechen, ähnlich dem der Chlorose. Bei dieser Krankheit ist, wie die Untersuchungen von Strasser und Neumann gezeigt haben, die osmotische Resistenz erhöht. Eine Bestätigung dieser Hypothese würde gegeben sein, wenn der Hämoglobingehalt bei splenektomierten Menschen und Tieren niedriger als normal gefunden würde. In dem Fall von Staehelin ließ sich kein Einfluß der Milzexstirpation auf den Hämoglobingehalt erkennen, auch in den von ihm zusammengestellten Fällen bestand, soweit darüber überhaupt Angaben gemacht sind, keine Verminderung des Hämoglobingehaltes. Die Hämoglobinuntersuchungen an Kaninchen sind, wie überhaupt an Stalltieren, sehr unsicher. Bei meinen splenektomierten Kaninchen war im Vergleich zu den Kontrolltieren eine deutliche Herabsetzung des Hämoglobingehaltes nicht zu erkennen. Ich kann also die Hypothese, daß es sich um eine Verarmung der Erythrocyten an Eisen handelt, durch eine positive Grundlage nicht stützen. Allerdings handelt es sich wohl um kleine Differenzen, die sich im Hämoglobingehalt noch nicht erkennbar zu machen brauchen. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß das Eisen auch noch in anderer Bindung wie als Hämoglobin in den Erythrocyten vorkommt. Analysen der Erythrocyten, wie sie in neuerer Zeit bei einzelnen Krankheiten namentlich von Beumer und Bürger begonnen wurden, werden wohl Klarheit in diese Verhältnisse zu bringen vermögen.

Das Resultat meiner Untersuchungen und der Befunde, die ich aus der Literatur zusammenstellen konnte, möchte ich wie folgt zusammenfassen: Die Splenektomie ist beim Kaninchen ohne Einfluß auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. An den hämatopoëtischen Organen (Knochenmark, Lymphdrüsen) finden sich keinerlei makroskopische oder mikroskopische Veränderungen, die

für ein vikariierendes Eintreten dieser Organe für die exstirpierte Milz sprechen würden. Es ist also der Schluß berechtigt, daß die Milz beim Kaninchen im postembryonalen Leben sich weder an der Bildung von Erythrocyten, noch Leukocyten oder Lymphocyten beteiligt. Beim Menschen und einigen Versuchstieren scheinen die Verhältnisse etwas anders zu liegen. Hier kommt es nach der Milzexstirpation häufig zu einer Vermehrung der Lymphocyten, sowie zu einer Vergrößerung der Lymphdrüsen. Diese Hyperplasie ist als eine kompensatorische Erscheinung aufzufassen und berechtigt zu der Annahme, daß beim Menschen und manchen Tieren in der Milz eine regelmäßige Produktion von Lymphocyten und Abgabe derselben ins Blut stattfindet. Dagegen liegen auch hier keinerlei Befunde vor, die für eine Beteiligung der Milz an der Bildung von Erythrocyten und Leukocyten unter normalen Verhältnissen im postembryonalen Leben sprechen würden. Nach der Milzexstirpation tritt eine Änderung — meist Erhöhung — der osmotischen Resistenz der Erythrocyten ein, deren Ursache noch nicht geklärt ist, aber wahrscheinlich in einer Änderung des physikalisch-chemischen Aufbaues der Erythrocyten zu suchen ist. Vielleicht spielt dabei die Bedeutung der Milz als Organ für den Eisenstoffwechsel eine Rolle.

Literatur.

Aschoff, Virch. Arch. Bd. 134. — Asher, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 22. — Bayer, Grenzgebiete für Medizin und Chirurgie Bd. 21. — Bertraud, Ann. de la Soc. méd. chirurg. 1906 ref. Fol. Haem. VI. — Beumer u. Bürger, Archiv f. exper. Path. u. Parmak. Bd. 71 u. Zeitschrift f. exper. Path. u. Therap. XIII. — Bittner, Fol. Haem. Arch. 15. — Botazzi, zit. nach Noll, Asher-Spiro II, 1. — Brissaud u. Bauer, zit. nach Pel. — Butterfield, Deutsch. Arch. Bd. 92. — Ciaccio, Fol. Häm. 8. — Dantschakoff, Verhandl. d. anatom. Ges. Berlin, Apr. 1908, Ref. Fol. Haem. VI. — Dominici, zit. nach Pel. — Ecker, H. u. Pf.-Ztschr. VI, 1847. — Ehrlich, Charité ann. 9. — Eliot, zit nach Vorwerk. — Emery, Lancet 1907, Ref. Fol. Haem. VI. — Fontaynont, zit. nach Vorwerk. — Freiberg, Diss. Dorpat, 1892, zit. nach Vulpius. — Freitag, Pflügers Arch. 120 u. 122. — Gabbi, Zieglers Beitr. Bd. 19. — Geisböck, Dtsch. Arch. Bd. 110. — Goebel, zit. nach Vorwerk. — Großenbacher, Biochem. Ztschr. Bd. 17. — Gruber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 58. — Hartmann-Vaquez, zit. nach Vorwerk. — Hedinger, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1907. — Heinz, Virch. Arch. Bd. 168. — Heinz, Zieglers Beitr. Bd. 29. — Helly, Die hämatopoëtischen Organe, Wien 1906. — Jawein, Virch. Arch. Bd. 161. — Jordan, Mitt. aus dem Grenzgeb. f. Med. u. Chir. XI. — Kappis, Münch. med. Wochenschr. 1910. — Karcher, Veillon u. Suter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39. — Karsner u. Pearce, Ref. Zentralbl.

f. Bioch. u. Biophys. 14. — Klieneberger u. Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, Leipzig 1912. — Kölliker, Funktion der Milz, 1857, zit. nach Vulpius. — Kostjurin, Wratsch 1889, zit. nach Vulpius. — Küttner, Chirurgenkongr. 1907. — Kurloff, Wratsch 1889, in Ehrlich-Lazarus Anämie, 1. Aufl. — Latschenberger, zit. nach Seemann. — Laudenbach, Arch. d. Physiol. 1890 u. 97, zit. nach Noll. — Laudenbach, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 9. — Lubarsch, Virch. Arch. Bd. 151. — Matthew u. Miles, ref. Fol. Haem. Bd. 6. — Maximow, Virch. Arch. 151. — Meyer u. Heinecke, Dtsch. Arch. Bd. 88. — Mosler, zit. nach Vulpius. — Nägeli, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. — Nägeli, Blutkrankheiten, 2. Aufl. — Neck, Münch. med. Wochenschr. 1905. — Noguchi, Berl. klin. Wochenschr. 1912. — Noll, Asher-Spiro 2, 1. — Öhme, Münch. med. Wochenschr. 1909. — Ogata, Zieglers Beitr. 53. — Otto, Pflügers Arch. 36. — Paton u. Goodall, Journ. of Physiol. Bd. 25. — Pappenheim, Prolegomena, Fol. Haem. Zentralbl. 11. — Pappenheim, Zentralbl. 12. — Pawlow, Silwanski, zit. nach Vorwerk. — Pearce, Austin u. Krumbhaar, Ref. Kongreßzentralbl. 3. — Pel, Deutsches Arch. Bd. 106. — Perez, zit. nach Vorwerk. — Ponfick, Kongr. f. inn. Med. 1883. — Port, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69. — Pröscher, Fol. Haem. 7. — Pugliese u. Luzzatti, ref. Malys Jahresber. 31. — Pugliese, ref. Fol. Haem. 14. — Pugliese, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. — Riegner, Berl. klin. Wochenschr. 1893. — Roman, Zieglers Beiträge Bd. 50. — Roth, Dtsch. Arch. 106. — Roth, Ztschr. f. klin. Med. 76. — Sandaya, Diss. Gött. 1912. — Scholz, Fol. Haem. 14. — Schridde, Verhandl. d. path. Ges. 05 u. 07. — Schridde, Naturforschervers. 1908. — Seemann, Ergebnisse d. Physiologie. Asher-Spiro 3. — Simpson, ref. Fol. Haem. 6. — Staehelin, Dtsch. Arch. Bd. 76. — Strasser u. Neumann, Med. Klin. 1909. — Tauber, Virch. Arch. 96. — Tiedemann u. Gmelin, Versuche über Verrichtungen der Milz, Heidelberg 1820, zit. nach Vulpius. — Tizzoni u. Fileti, zit. nach Freitag. — Tizzoni, zit. nach Vulpius. — Vogel, Biochem. Ztschr. 43. — Vorwerk, Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 111. — Vulpius, Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. XI. — Widal, Ref. Kongreßzentralbl. 2. — Wieschke, Diss. Greifswald 1911. — Zesas, Arch. f. klin. Chir. 28. — Ziegler, Histiogenese der myeloiden Leukämie, Jena 1906. — Zimmermann, Biochem. Ztschr. 17.

XII.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.

Über Blutzucker und Wärmeregulation.

Von

Hermann Freund und **Fritz Marchand,**
Assistenten der Klinik.

Die Höhe des Blutzuckers ist ein vieldeutiges Symptom und sicher von vielen Faktoren abhängig, die wir bisher nur zum kleinen Teile kennen. Die folgenden Untersuchungen gehen aus von den Beobachtungen über den Einfluß der Außentemperatur auf den Blutzucker. Nachdem Lüthje[1]) bei niederer Außentemperatur eine vermehrte Zuckerausscheidung beim experimentellen Diabetes gesehen hatte, fanden Embden, Lüthje und Liefmann[2]), daß normale Hunde bei 2° Außentemperatur höhere Blutzuckerwerte haben als bei 30°. Dieser Befund war konstant, wenn auch die Unterschiede nur gering waren. Sie zogen daraus den Schluß, daß die Erhöhung der Wärmebildung bei der chemischen Wärmeregulation mit einer gesteigerten Zuckerbildung einhergeht. Danach wäre in diesem Falle die Vermehrung des Blutzuckers ein Symptom des gesteigerten Kohlehydratstoffwechsels. In dem gleichen Sinne deuten Liefmann und Stern[3]) und später Hollinger[4]) die von ihnen gefundene Hyperglykämie im Fieber. — Dem ist entgegenzuhalten, daß nicht jedem gesteigerten Kohlehydratverbrauch eine Steigerung des Blutzuckers entspricht; so fand Weiland[5]) nach starker Muskelarbeit ein Heruntergehen des Blutzuckers. Daraus folgt, daß Veränderungen des Blutzuckers nichts über den Zuckerverbrauch schließen lassen, sondern nur über das Verhältnis des Verbrauchs zur Kohlehydratmobilisierung. Die Frage ist dann so zu fassen: welche Be-

---

1) XXII. Kongreß f. inn. Medizin. Wiesbaden 1905, S. 268 und XXIV. Kongreß f. inn. Medizin. Wiesbaden 1907, S. 264.
2) Hofmeisters Beiträge Bd. 10, S. 265.
3) Biochem. Zeitschr. Bd. I, S. 299.
4) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 217.
5) Ebenda S. 223.

ziehungen bestehen zwischen der Wärmeregulation und einer über den Verbrauch gesteigerten Zuckermobilisierung?

Hierher gehören zunächst die Beobachtungen über die Beeinflussung des Diabetes durch das Fieber, ferner die alimentäre Glykosurie[1]) und die mehrfach untersuchte Hyperglykämie im Fieber[2]). Während aber im infektiösen Fieber keine reinen Vesuchsbedingungen vorliegen, sondern die Wahrscheinlichkeit toxischer Schädigungen hauptsächlich der Leber in Rechnung gesetzt werden muß, liegen die Verhältnisse klarer in den Fällen, in denen aseptisches Fieber erzeugt werden konnte durch Stoffe, deren Injektion zu Hyperglykämie und Glykosurie führte, — nämlich durch Kochsalz und vor allem durch Adrenalin[3]). Dabei geht aber die Störung der Wärmeregulation mit der Störung der Blutzuckerregulation nicht parallel; bei verschiedener Applikation tritt bald die eine, bald die andere Wirkung in den Vordergrund. So führt Kochsalz in pyrogen wirkender Dosis noch nicht zu Glykosurie, und die intravenöse Injektion von Adrenalin, die bei Kaninchen Fieber macht, führt nur in der Form der Dauerinfusion zu Hyperglykämie, nicht aber bei einmaliger Gabe.

In diesem Zusammenhange muß auch an die Beziehungen der Wärmeregulation zu den Drüsen mit innerer Sekretion erinnert werden, die an anderer Stelle ausführlich behandelt wurden[4]).

Aus dem vorliegenden Material geht hervor, daß sich Wärmeregulation und Blutzuckerregulation häufig begegnen. Eine Erklärungsmöglichkeit dafür ließe sich vielleicht in folgender Erwägung finden:

Wir fassen heute das Fieber auf als einen Zustand abnormer Erregung oder Erregbarkeit der wärmeregulierenden nervösen Zentren, die im Fieber qualitativ ebenso arbeiten wie im Normalzustande[5]). Der nervöse Apparat der Wärmeregulation gehört dem vegetativen

---

1) Literatur siehe bei Freund, Über das Kochsalzfieber, dieses Arch. 1911, Bd. 65, S. 234; ferner Tachau, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1911, Bd. 104, S. 437.

2) Vgl. oben; außerdem Rolly u. Oppermann, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 260; Freund und Marchand, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110, S. 120.

3) Freund, Kochsalzfieber a. a. O.

4) Freund und Marchand, Beziehungen der Nebennieren zu Blutzucker und Wärmeregulution, dieses Archiv 1913, Bd. 72, S. 56; dort auch Literatur; außerdem die Vorträge von Fleischmann und Bauer auf dem Kongreß für inn. Medizin, Wiesbaden 1913.

5) Referate von Hans Meyer und Krehl, Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1913.

Nervensystem an, und zwar kommt die Hauptrolle wohl dem Sympathicus zu[1]). Es ist wohl denkbar, daß die zur Wärmeregulation führenden Erregungen im Sympathicusgebiet Veränderungen im Blutzuckergehalt — gewissermaßen als Nebensymptom — verursachen, ohne daß ein kausaler Zusammenhang oder ein vollkommener Parallelismus erwartet werden müßte. Zur Klärung dieser Frage sollen die folgenden Untersuchungen beitragen.

Technische Vorbemerkungen.

Die Versuche sind größtenteils an Kaninchen ausgeführt. Um einigermaßen einheitliche Bedingungen zu schaffen, ließen wir die Tiere 24 Stunden hungern und bestimmten dann bei mittlerer Außentemperatur den Blutzucker im Plasma nach der Methode von Frank und Möckel[2]).

Wir haben unsere Bestimmungen an normalen Kaninchen in Tab. I zusammengestellt. Wenn auch die Konstanz des Blutzuckers beim Kaninchen viel geringer ist, als z. B. beim Menschen, waren in unserer Versuchsanordnung doch die Bestimmungen beim Einzeltier stets ausreichend übereinstimmend, so daß wir für unsere Fragestellungen (experimentelles Fieber, Operationen am Nervensystem, welche die Wärmeregulation beeinflussen) die Kaninchen für brauchbar halten.

Tabelle I.
Blutzucker normaler[3]) Kaninchen.

Höhe des Blutzuckers in $^0/_0$:	Zahl der untersuchten Tiere:
0,07	in 1 Fall
0,08	» 3 Fällen
0,09	» 5 »
0,10	» 12 »
0,11	» 12 »
0,12	» 15 »
0,13	» 16 »
0,14	» 4 »
0,15	» 3 »
0,16	—
0,17	» 1 Fall
0,18	» 3 Fällen

Summa: 73 Fälle
Durchschnitt: 0,116 $^0/_0$ Blutzucker.[4])

1) Vgl. hierzu Freund, Bedeutung der Vagi für die Wärmeregulation, dieses Archiv 1913, Bd. 72, S. 295; dort auch Literatur.

2) Zeitschr. f. phys. Chemie 1910, Bd. 65, Heft 4.

3) Die Bestimmungen sind nach einem Hungertage bei mittlerer Außentemperatur an Kaninchen von 38,5—39,6° Körpertemperatur gemacht. Die letzten beiden Zahlen fallen aus der Reihe heraus; im allgemeinen sind wohl Werte über 0,15 $^0/_0$ hyperglykämisch.

4) Vgl. hierzu Bang, Der Blutzucker 1913, S. 30; dort auch Literatur.

I. Der Blutzucker bei hoher und tiefer Außentemperatur.

Beim Kaninchen zeigte sich in unseren Versuchen nicht konstant eine Abhängigkeit von der Außentemperatur, solange die Körpertemperatur normal war. Wohl haben wir einzelne Beobachtungen, in denen der Blutzucker ganz das Verhalten zeigte, das von Embden, Lüthje und Liefmann (a. a. O.) beim Hund und von Bang beim Kaninchen[1]) beschrieben worden ist.

So z. B. Kaninchen 84:	0,135 %	Blutzucker bei	5°.
	0,110 %	» »	31°.
Kaninchen 69:	0,16 %	Blutzucker bei	5°.
	0,09 %	» »	31°.
Kaninchen 102:	0,145 %	Blutzucker bei	18°.
	0,114 %	» »	34°.

Bei allen drei Tieren war die Körpertemperatur annähernd gleich geblieben (vgl. auch Tabelle II).

Wir haben aber auch bei tiefen Außentemperaturen zuweilen niedrigere Werte gefunden, als bei mittleren; ebenso stieg zuweilen der Blutzucker bei höheren Außentemperaturen an, ohne daß sich die Tiere überhitzten. Wir können deshalb nur so viel sagen, daß häufig wohl der Blutzucker bei niederer Außentemperatur höher ist, bei höherer Außentemperatur herabgeht. Aber jedenfalls ist beim Kaninchen eine völlig ausreichende Wärmeregulation möglich, ohne daß der Blutzucker sich in der oben geschilderten Weise ändert.

II. Der Blutzucker bei Überhitzung.

Der Einfluß der Hyperthermie auf den Blutzucker ist mehrfach untersucht worden, in letzter Zeit von Rolly und Oppermann[2]). Wir haben am Kaninchen die Befunde der bisherigen Untersucher, daß eine geringe Steigerung eintritt, in den meisten Fällen bestätigen können. (Tabelle II, s. nächste Seite.)

Das geht am besten aus dem Vergleich der Durchschnittszahlen — 0,126 % bei mittlerer Außentemperatur, 0,135 % bei Überhitzung — hervor. Wirklich hohe hyperglykämische Werte, wie sie beim infektiösen Fieber des Menschen häufig sind, sahen wir nur in ein bis zwei Fällen. Abweichungen von der Regel — ein Gleichbleiben oder Absinken des Blutzuckers — ist nicht selten. Besonders hinweisen möchten wir auf Kaninchen Nr. 105, das bei einer Körpertemperatur

1) Ivar Bang, Der Blutzucker 1913, S. 51; siehe dort auch Literatur.
2) Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 200; siehe dort auch Literatur.

Tabelle II.

Versuchsnummer	Blutzucker bei								Bemerkungen
	normaler Körpertemperatur						Hypertherm.		
	bei 5—10°		bei 18—23°		bei 30—34°		bei 35—40°		
	Temp. °	Blutz. %	Temp. °	Blutz. %	Temp. °	Blutz. %	Temp. °	Blutz. %	
61	38,7	0,100	39,0	0,115	—	—	41,5	0,125	
63	—	—	38,9	0,105	—	—	42,3	0,120	
69	38,6	0,140	—	—	39,1	0,090	40,1	0,110	!
							41,0	0,175	
71	—	—	39,3	0,125	38,6	0,110	41,6	0,120	!
							41,3	0,120	!
78	39,0	0,120	39,2	0,100	—	—	41,0	0,140	
79	—	—	39,3	0,090	—	—	41,4	0,130	
84	39,0	0,135	39,0	0,130	39,0	0,110	41,8	0,120	!
86	39,0	0,120	38,9	0,115	38,5	0,100	41,8	0,130	
			39,0	0,135					
101	—	—	38,5	0,155	39,5	0,130	41,3	0,155	?
103	—	—	38,8	0,135	—	—	40,3	0,150	
							40,6	0,145	
104	—	—	38,8	0,13	—	—	40,1	0,125	!
			38,6	0,135			41,3	0,145	
105	—	—	39,0	0,145	—	—	40,2	0,140	!
			39,0	0,135			41,6	**0,035**	!! Tier sehr elend, erholt sich aber; Blutzuck. am nächsten Tage normal.
106	—	—	38,8	0,140	—	—	40,8	0,160	
							41,7	1,170	
107	—	—	—	—	—	—	40,6	0,125	
							41,5	0,145	
Durchschnitt:				0,126				0,135	

von 41,6° eine hochgradige Hypoglykämie von 0,035% zeigte. Eine konstante Beziehung zu der Höhe der Körpertemperatur geht somit aus unseren Versuchen nicht hervor.

III. Der Blutzucker bei Unterkühlung.

Daß Kälteeinwirkungen zu Hyerpglykämie und Glykosurie führen, ist längst bekannt (vgl. hierüber Bang, a. a. O.; dort auch Literatur). Wir gingen zunächst so vor, daß wir die Kaninchen aufbanden und den Bauch mit Äther abkühlten; durch fortwährendes Fächeln wurde

verhütet, daß die Tiere den Äther einatmeten; sie kamen sämtlich nicht in Narkose. Im Verlauf von etwa 1/4 Stunde ging die Temperatur um 2—5° herunter. Die Ergebnisse unserer Versuche zeigt die Tabelle III.

Tabelle III.

Unterkühlungen.

Versuchsnummer	Normalzahlen		Unterkühlungen	
	Temp. °	Blutzucker %	Temp. °	Blutzucker %
107	39,5	0,090	37,8	0,210
108	38,7	0,080	36,4	0,260
67	39,6	0,100	36,3	0,235
83	39,2	0,090	34,7	0,120
71	39,3	0,125	35,0	0,110
61	38,7	0,115	34,7	0,200
74	39,2	0,130	35,8	0,090

In vier Fällen bestand starke Hyperglykämie, in einem Falle stieg der Blutzucker etwas an, in zwei Fällen sank er.

In einer weiteren Versuchsreihe setzten wir die Tiere in kaltes Wasser, um eine stärkere Unterkühlung erzielen zu können. Wir verfügen über drei solche Versuche:

Kaninchen 108 von 38,8° auf 23° Körpertemperatur abgekühlt; Blutzucker 0,125%; (im Laufe des Tages Tod).

Kaninchen 109 von 39,0° auf 24°; Blutzucker 0,205%
Kaninchen 110 von 39,0° auf 26°; Blutzucker 0,240%
} Beide am nächsten Tage normal (im Wärmeschrank).

Diese Versuche zeigen, daß Tiere bei abnorm tiefer Körpertemperatur noch normale und hyperglykämische Blutzuckerwerte haben können. Wir können nach den alten Versuchen Pflügers und seiner Mitarbeiter annehmen, daß Kaninchen, deren Körpertemperatur unter 30° heruntergesetzt ist, ganz erheblich herabgesetzte Verbrennungen haben (etwa die Hälfte der Norm); da es nur gelingt, durch Wärmezufuhr von außen (Brutschrank von 40° C) diese Tiere am Leben zu erhalten, ist es wohl sicher, daß eine regulatorische Steigerung der Verbrennungen dabei nicht mehr zustande kommt. Es ist nach den Untersuchungen Masings[1]) über die Zuckermobilisierung in der

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 437.

überlebenden Warmblüterleber bei Abkühlung recht wahrscheinlich, daß direkte Temperatureinflüsse auf die Leber ohne Einfluß des Nervensystems ausreichen, die Hyperglykämie in unseren Fällen zu erklären.

Wir fügen zwei Versuche an Hunden bei, die wir im Brutschrank überhitzt (bei 38° C) und mit Eiswasser unterkühlt hatten. Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

	Bei 20°:		Überhitzt:		Unterkühlt:	
	Temperatur Grad	Blutzucker %	Temperatur Grad	Blutzucker %	Temperatur Grad	Blutzucker %
A.	39,0	0,105	40,6	0,125	32,8	0,165
B.	38,8	0,105	40,8	0,140	37,0	0,175

Wir sehen also bei diesen Hunden gleichfalls, sowohl nach Überhitzung als nach Unterkühlung, ein Ansteigen des Blutzuckers, im letzteren Falle sicher hyperglykämische Werte.

IV. Der Blutzucker im Fieber.

Über das Verhalten des Blutzuckers beim fiebernden Menschen haben wir an anderer Stelle berichtet[1]). Wir waren dabei — in Übereinstimmung mit Rolly und Oppermann (a. a. O.) — zu dem Ergebnis gekommen, daß die Hyperglykämie im Fieber durch die Temperatursteigerung allein nicht erklärt werden kann, sondern daß noch ein anderes Moment anzunehmen ist, das wir in der infektiösen Schädigung des Organismus sehen. Wahrscheinlich kommt dabei eine toxische Wirkung auf die Leber als den Mittelpunkt des Kohlehydratstoffwechsels in Betracht.

Zur Ergänzung unserer Beobachtungen am menschlichen infektiösen Fieber haben wir zunächst einige Versuche an infizierten Kaninchen und Hunden gemacht. Die Ergebnisse an Kaninchen zeigt die Tabelle IV:

1) Freund und Marchand, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1913, Bd. 110, S. 120; dort auch Literatur.

Tabelle IV. Blutzucker infizierter Kaninchen.

Versuchs-nummer	Normal: Tem-peratur Grad	Blut-zucker %	Art der Infektion	Tem-peratur Grad	Blut-zucker %	Bemerkungen
110	39,4	0,130	Hühnercholera (intravenös)	40,6	0,165	am 1. Tag. } Bleiben am Leben.
				40,2	0,135	am 2. Tag. } Bleiben am Leben.
112	39,0	0,150	Hühnercholera (intravenös)	40,6	0,120	am 2. Tag. } Bleiben am Leben.
113	39,0	0,140	Hühnercholera (intravenös)	41,0	0,205	am 1. Tag; † am 3. Tag.
105	39,1	0,135	Bact. coli	40,4	0,135	am 2. Tag.
				39,5	0,110	am 4. Tag; † am 5. Tag.
103	38,8	0,135	Bact. coli	39,5	0,170	am 1. Tag (Temperatur nachts bis 40,7°).
				40,6	0,136	am 2. Tag; † am 5. Tag.
114	39,5	—	Trypanosoma Brucei	40,9	0,125	am 8. Tag; † am 15. Tag.
115	39,0	0,140	Trypanosoma Brucei	41,0	0,145	am 3. Tag; † am 12. Tag.
116	39,0	0,150	Trypanosoma Brucei	40,7	0,170	am 4. Tag.
				40,1	0,145	am 9. Tag; † am 12. Tag.

Ferner haben wir zwei kleine Hunde mit Trypanosoma Brucei (Nagana) infiziert und dann den Blutzucker fortlaufend kontrolliert. Wir bekamen folgende Resultate:

Tabelle V.

	Wachtelhund		Brauner Hund (Rasse unbestimmbar)	
	Temperatur Grad	Blutzucker %	Temperatur Grad	Blutzucker %
Normal 18. IV. 1913	39,0	0,105	38,8	0,105
Infiziert (intravenös) 30. IV. 1913	—	—	—	—
1. V. 1913	38,8	—	38,8	—
2. V. 1913	40,0	0,09	40,0	0,165
5. V. 1913	39,3	—	40,2	0,08
6. V. 1913	39,5	0,04	40,1	0,09
8. V. 1913	39,6	0,155	40,1	0,115
10. V. 1913	39,3	0,055	39,1	0,115
12. V. 1913	40,0	—	40,2	0,130
14. V. 1913	39,1	0,08	39,9	0,06
17. V. 1913	40,2	0,07	39,7	0,04
20. V. 1913	38,6	0,09	38,5	0,06
21. V. 1913	—	—	† (am 22. Tage)	—
22. V. 1913	† (am 23. Tage)	—	—	—

Hierzu sei bemerkt, daß die Hunde nur einmal am Tag gefüttert wurden, das Futter gierig fraßen; die Blutentnahme erfolgte stets kurz vor der Fütterung.

Wir sehen also ebenso wie beim menschlichen Fieber gelegentlich hohe, hyperglykämische Blutzuckerwerte bei infizierten Kaninchen und Hunden. Solche Werte scheinen besonders zu Beginn der Infektion häufiger zu sein, als später. Andererseits finden sich aber gerade bei dem länger dauernden Trypanosomenfieber der Hunde häufig, trotz erhöhter Temperatur, abnorm tiefe Zahlen, die zum Teil sicher als hypoglykämisch angesprochen werden müssen.

Irgendein Parallelismus zwischen Fieberhöhe und Blutzucker findet sich demnach nirgends.

Um den Einfluß des Fiebers unabhängig von infektiös-toxischen Wirkungen zu sehen, haben wir ferner den Blutzucker im aseptischen Fieber untersucht.

Tabelle VI. Blutzucker im aseptischen Fieber.

Versuchsnummer	Normal: Temperatur Grad	Normal: Blutzucker %	Fieberursache	Temperatur Grad	Blutzucker %	Bemerkungen.
1	—	—	Alttuberkulin bei tub. Tieren	40,9	0,13	Diese 3 Tiere verdanken wir Herrn Dr. Schürer.
2	—	—		40,6	0,14	
3	—	—		40,4	0,12	
4	39,2	0,110	Lackblut intravenös (von etwa 4 ccm Kan.-Blutkörp. in 15 ccm Ringer)	41,0	0,118	
5	39,3	0,125		40,1	0,140	
6	39,6	0,100		40,1	0,160	
7	38,7	0,115	20 ccm Aqua destillata intravenös	40,1	0,125	
8	39,6	0,130		40,6	0,140	
9	38,9	0,105		40,6	0,125	
10	39,1	0,110		40,6	0,155	
11	38,7	0,115	20 ccm Kochsalz (2½%) in doppeltdestilliertem Wasser	39,9	0,135	
12	39,0	0,130		39,7	0,135	Fragliche Temperatursteigung.
13	38,9	0,110		40,4	0,125	
14	38,9	0,105		39,3	0,125	Kein Fieber.
15	39,1	0,110	5 ccm Rinderserum intravenös	40,7	0,125	
16	39,2	0,105		40,5	0,125	
17	39,4	0,130		40,3	0,110	! Heruntergehen des Blutzuckers.
18	39,5	0,115		40,5	0,140	
19	39,2	0,130	0,2 mg Suprarenin. hydrochlor. intravenös	40,1	0,140	
20	39,7	0,100	½ ccm Rinderserum beim vorbehandelten Tier	40,4	0,130	Beide Tiere waren 10 Tage vorher mit intravenös gespritzt. 5 ccm Rinderserum
21	39,5	0,110		40,2	0,130	
Durchschnitt:		0,114			0,132	

In allen Fällen (außer Versuch 13) tritt eine geringe Steigerung des Blutzuckers ein. Besonders deutlich wird das, wenn man den Durchschnitt der 18 Normalzahlen mit dem der 21 Fieberzahlen vergleicht, nämlich: 0,114% und 0,132%.

Hyperglykämische Werte fanden sich in keinem Falle. Die Durchschnittszahlen entsprechen ganz den bei der Überhitzung gefundenen Werten.

V. Über die Beziehungen des Blutzuckers zum nervösen Mechanismus der Wärmeregulation.

Wir können durch gewisse Eingriffe am Nervensystem die Wärmeregulation mehr oder weniger stark beeinflussen[1]). So stört die Durchschneidung des Dorsalmarks nur die physikalische Regulation; die Tiere verhalten sich innerhalb gewisser Grenzen wie normale. Es gelingt, Kaninchen ihrer Wärmeregulation zu berauben, sie also »poikilotherm« zu machen, wenn man die Hirnbasis unterhalb des Thalamus oder das Halsmark durchschneidet, oder wenn man die Brustmarkdurchschneidung kombiniert mit der Exstirpation der Ganglia stellata oder mit der Durchschneidung der Rückenmarkswurzeln C_7 bis D_1 oder mit der Durchtrennung der beiden Nervi vagi unter dem Zwerchfell.

Es war von Interesse, wie sich bei den so hervorgebrachten Störungen der Wärmeregulation der Blutzucker verhält.

Bei den Tieren mit durchschnittenem Brustmark war eine Abweichung von der Norm nicht zu erwarten. Das bestätigen die folgenden Protokolle:

Kaninchen 108, etwa 2 kg. Normal: bei 38,8°, Blutzucker 0,145%. Nach der Brustmarkdurchschneidung am vierten Segment Regulationsbreite von 21—33° Außentemperatur.

Blutzucker %	Körpertemperatur Grad	Außentemperatur Grad
0,180	39,6	34
0,165	40,8	37
0,150	40,2	35
0,150	39,3	34
0,115	38,7	21
0,230	34,6	18

1) Vgl. hierüber Freund und Strasmann, Dieses Archiv 1912, Bd. 69, S. 12; Freund und Grafe, ebenda 1912, Bd. 70, S. 135; Freund, ebenda 1913, Bd. 72, S. 295 u. 304; Krehl und Isenschmidt, ebenda 1912, Bd. 70, S. 119.

Kaninchen 58, etwa 2 kg. Normal: bei 38,6°, 0,12% Blutzucker. Nach der Brustmarkdurchschneidung am dritten Segment Regulationsbreite: 22—34° Außentemperatur.

Blutzucker %	Körper-temperatur Grad	Außen-temperatur Grad
0,125	38,6	30
0,165	38,6	23
0,165	37,5	21
0,140	36,4	12

Kaninchen 78, 1500 g. Normal: bei 38,8°, Blutzucker 0,13%.

Nach der Brustmarkdurchschneidung am zweiten Segment Regulationsbreite: 28—36° Außentemperatur.

Blutzucker %	Körper-temperatur Grad	Außen-temperatur Grad
0,065	38,8	34
0,110	37,3	26
0,011	30,3	20

Kaninchen 77, 1200 g. Normal: 39,2° (bei 18° Außentemperatur), 0,12% Zucker, und 39,2° (bei 30° Außentemperatur), 0,065% Zucker.

Nach der Brustmarkdurchschneidung am zweiten Segment (wohl wegen seiner Kleinheit) sehr geringe Regulationsbreite zwischen 30 und 36° Außentemperatur.

Blutzucker %	Körper-temperatur Grad	Außen-temperatur Grad
0,095	36,4	29
0,035	38,7	34

Kaninchen 113. Normal nicht bestimmt.

Nach der Brustmarkdurchschneidung am vierten Segment:

Blutzucker %	Körper-temperatur Grad	Außen-temperatur Grad
0,115	39,0	31
0,090	38,5	21

Kaninchen 90. Normal nicht bestimmt.

Nach der Brustmarkdurchschneidung Regulationsbreite: 22—32° Außentemperatur.

0,15% Blutzucker bei 34,5° Körpertemperatur und 17° Außentemperatur.

Wir sehen also bei diesen Tieren deutlich das Ansteigen des Blutzuckers bei der Überhitzung und bei der Unterkühlung; auch bei normaler Körpertemperatur ist der Blutzucker bei tiefer Außentemperatur zum Teil erheblich höher als bei hoher Außentemperatur (vgl. Kaninchen 58); doch ist das auch hier nicht konstant (vgl. z. B. Kaninchen 113), obwohl es sich um Tiere handelt, die im wesentlichen auf ihre chemische Wärmeregulation angewiesen sind.

Wir sehen also, daß die Brustmarkdurchschneidung das Verhalten des Blutzuckers gegen die Norm nicht verändert.

Bei den Tieren ohne Wärmeregulation müßte ein Einfluß auf das Verhalten des Blutzuckers am ehesten in Erscheinung treten. Daß beim Hunde nach Halsmarkdurchschneidung der Blutzuckeranstieg bei sinkender Außentemperatur ausbleibt, ist kürzlich von Silberstein[1]) mitgeteilt worden.

In einem gewissen Gegensatz dazu stehen die Befunde von Boehm und Hoffmann[2]), welche zeigen konnten, daß beim Abkühlungstode normaler Tiere der Kohlehydratbestand des Körpers aufgebraucht ist und der Blutzucker bis auf Spuren herabgesetzt, daß aber nach der Halsmarkdurchschneidung der Tod (bei etwa gleicher Körpertemperatur) eintritt, wenn noch reichlich Kohlehydrate und normaler oder erhöhter Blutzucker nachweisbar sind.

Wir verfügen über einige Versuche von »poikilotherm« gemachten Tieren, die folgende Ergebnisse hatten:

Kaninchen 73. Thalamusdurchschneidung[3]).
36,9° Körpertemperatur bei 30° Außentemperatur; Blutzucker 0,025 %.
(Das Tier starb kurz nach der Blutentnahme.)

Kaninchen 66. Halsmark am fünften Segment durchschnitten.
37,8° Körpertemperatur bei 29° Außentemperatur; Blutzucker 0,14 %.

Kaninchen 74. Halsmark am siebenten Segment durchschnitten.
39,1° Körpertemperatur bei 30° Außentemperatur; Blutzucker 0,09 %.

Kaninchen 87. Normal: bei 39,0°, Blutzucker 0,10 %. Halsmark am sechsten Segment durchschnitten.

Körpertemperatur Grad	Außentemperatur Grad	Blutzucker %
37,2	32	0,115
31,0	22	0,130

1) Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1913.
2) Dieses Archiv 1877, Bd. 8, S. 375.
3) Das Tier entstammt der Beobachtung von Prof. Krehl und Dr. Isenschmidt.

Kaninchen 113. Durchschneidung der Vagi und des vierten Dorsalsegments (vgl. Freund, diese Zeitschr. Bd. LXXII, S. 295, Nr. X).

Körpertemperatur Grad	Außentemperatur Grad	Blutzucker %
40,2	30	0,205
38,1	26	0,185
33,0	18	0,135

Kaninchen 114. Durchschneidung der Vagi und des vierten Dorsalsegments (vgl. Freund, a. a. O. Nr. XII).

Körpertemperatur Grad	Außentemperatur Grad	Blutzucker %
40,0	33	0,140
39,5	30	0,110
37,2	26	0,135

Kaninchen 115. Durchschneidung der Vagi und des vierten Dorsalsegments (vgl. Freund, a. a. O. Nr. III).

Körpertemperatur Grad	Außentemperatur Grad	Blutzucker %
30,3	24	0,23

Diese Versuche an Tieren, die ihres Wärmeregulationsvermögens beraubt sind, zeigen, daß bei Überhitzung und bei Unterkühlung der Blutzucker sich ganz normal verhalten kann. Bei einer Körpertemperatur von 30,3° zeigt das Kaninchen 115, dessen Körpertemperatur völlig von der Außentemperatur abhängig war, den hohen Blutzuckerwert von 0,23%. Auch bei Kaninchen 114 und 87 steigt der Blutzucker trotz fallender Körpertemperatur, obwohl bei diesen Tieren keine regulatorische Steigung der Verbrennungen nachweisbar ist. Hypoglykämische Werte bei tiefer Körpertemperatur zeigen nur zwei Tiere, die kurz nachher starben, nämlich Kaninchen 73 (Thalamusdurchschneidung) und Kaninchen 78 (Brustmarkdurchschneidung, s. o.).

Wir glauben daraus schließen zu können, daß eine Störung des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation das Verhalten des Blutzuckers nicht beeinflußt.

Es sei noch hinzugefügt, daß die Durchschneidung der Vagi allein den Blutzucker nicht verändert. Von Wichtigkeit ist vielleicht, daß wir auch nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung, die bekanntlich die Wirkung des Zuckerstichs verhindert, keine Abweichungen von der Norm fanden, wie folgende beiden Versuche zeigen:

	Körpertemperatur Grad	Außentemperatur Grad	Blutzucker %
Kaninchen 105	39,0	22	0,090
	38,8	3	0,095
Kaninchen 106	39,1	22	0,090
	38,8	3	0,110

Sowohl bei der Splanchnicusdurchschneidung als bei der Halsmarkdurchschneidung handelt es sich um Tiere, bei denen eine nervöse Beeinflussung der Zuckermobilisierung vom Zentrum aus ausgeschaltet ist. In diesen Fällen steht also die Leber unter Bedingungen, die durchaus den Vergleich mit dem überlebenden Organ zulassen.

VI. Die Wärmeregulation bei niederem Blutzucker.

Nachdem die vorigen Untersuchungen gezeigt haben, daß bei fehlender Wärmeregulation normale Blutzuckerverhältnisse vorliegen können, sei zunächst ein Fall erwähnt, wo wir, wie an anderer Stelle ausgeführt wurde[1]), gefunden haben, daß der Blutzucker sinkt und das Wärmeregulationsvermögen gleichzeitig gestört ist, nämlich bei den Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation. Die Frage, ob es sich dabei um eine kausale Verknüpfung beider Funktionen handelt, muß offen bleiben.

Hierher gehört auch die Beobachtung Dubois[2]), daß ein Murmeltier im Winterschlaf 0,02 %, im Sommer 0,17 % Blutzucker hatte.

Wir sind jetzt in der Lage, an einem anderen Falle zeigen zu können, daß Tiere, deren Blutzucker bis auf unmeßbare Spuren heruntergesetzt ist, ihre Körpertemperatur ganz normal regulieren können. Es gelingt, wie Herr Prof. Fischler und Herr Dr. Erdélyi, denen wir für die liebenswürdige Überlassung ihrer Versuchsprotokolle zu großem Dank verpflichtet sind, an anderer Stelle beschreiben werden, bei hungernden Hunden, mit Eckscher Fistel mit

1) Freund und Marchand, Beziehungen der Nebennieren zu Blutzucker und Wärmeregulation, dieses Archiv 1913, Bd. 72, S. 56.

2) Comptes rendus de soc. biol. 1896, Bd. 46, S. 219 zitiert nach Bang a. a. O.

Phloridzin ($3 \times 0,5$ g pro die) innerhalb weniger Tage den Blutzucker zum Verschwinden zu bringen.

Die drei Hunde, die uns zur Verfügung standen, wurden zur Prüfung ihrer Regulation im Dezember ins Freie gebracht (etwa 0° bis + 3° C), ohne dass eine Abkühlung eintrat. Die Ergebnisse des Blutzuckerwerte und der Temperaturmessungen zeigt die Tab. VII:

Tabelle VII[1]).

Nr.	Versuchstag (Hunger und Phloridzin)	Temperatur Grad	Blutzucker %	Bemerkungen
I.	2. Tag	—	0,02	
	3. »	38,8	0,05	
	5. »	38,0	0,02	
	7. »	37,9	0,00	in der Winterkälte (10 Std.)
	8. »	—	—	Exitus
II.	2. Tag	—	0,00	
	3. »	38,5	0,00	in der Winterkälte
	4. »	—	—	Exitus
III.	1. Tag	38,6	—	
	2. »	38,6	0,05	
	3. »	37,9	0,00	in der Winterkälte
	4. »	38,2	—	
	5. »	38,1	0,00	
	6. »	39,3	0,03	
	8. »	—	—	Exitus

Dazu ist zu bemerken, daß diese Tiere bis zum letzten Tage starke Glykosurie hatten, obwohl im Blute keine nach Bertrand bestimmbaren Zuckermengen sich fanden. Damit ist wohl der Beweis erbracht, daß der Blutzucker keine Schlüsse auf die Größe der Zuckermobilisierung zuläßt.

Ergebnisse.

Die Wärmeregulation wird in der Regel von Veränderungen des Blutzuckers begleitet. Daß der Blutzuckeranstieg bei tiefer Außentemperatur durch regulatorisch gesteigerte Kohlehydratverbrennung veranlaßt wird, ist aber aus folgenden Gründen unwahrscheinlich: Wenn man normale Tiere tief unterkühlt, so ist der Blutzucker meist

1) Bei hungernden Tieren geht die Körpertemperatur etwa um 0,5—1,0° herunter.

sehr stark erhöht, obwohl die Verbrennungen bereits tief unter dem Normalwert liegen.

Bei normaler Körpertemperatur können die typischen Blutzuckerveränderungen fehlen, auch wenn, wie z. B. nach Brustmarkdurchschneidung, die chemische Warmeregulation auf das äußerste angespannt ist (nach Freund und Grafe a. a. O., kann die Wärmebildung solcher Tiere um 100 % gesteigert sein).

Bei Tieren, die durch Eingriffe am Nervensystem ihr Wärmeregulationsvermögen verloren haben, ist keine konstante Abweichung von den normalen Blutzuckerverhältnissen nachweisbar. Es wird bei diesen Tieren recht wahrscheinlich, daß der Blutzuckeranstieg bei Abkühlung und Überhitzung durch direkte Temperatureinwirkung auf die Leber zustande kommt[1]. Dazu paßt, daß auch nach Splanchnicusdurchschneidung (ebenso wie nach Halsmarkdurchschneidung) sich keine deutliche Änderung im Verhalten des Blutzuckers bei Abkühlung fand. Wie in Abschnitt VI gezeigt wurde, kann bei Hunden die Wärmeregulation intakt sein, auch wenn der Blutzucker bis auf unmeßbare Spuren verschwunden ist. Aus der starken Phloridzinglykosurie der hungernden Hunde mit Eckscher Fistel läßt sich schließen, daß auch ohne nachweisbare Mengen von Blutzucker eine erhebliche Zuckermobilisierung stattfinden kann.

Die Höhe des Blutzuckers läßt demnach weder Schlüsse auf die Zuckermobilisierung noch auf den Zuckerverbrauch zu.

Die Blutzuckersteigerung im Fieber und bei tiefer Außentemperatur sind mit der regulatorischen Steigerung der Kohlehydratverbrennung nicht erklärbar.

---

1) Vgl. hierzu Masing a. a. O.; daß auch die Erwärmung an der überlebenden Warmblüterleber zur Zuckermobilisierung führt, hat Herr Dr. Masing uns aus noch unveröffentlichten Versuchen freundlichst mitgeteilt.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über die Bedeutung des Tryptophangehaltes für die Peptonwirkung.

Von

E. von Knaffl-Lenz.

(Mit 7 Kurven.)

Bereits vor mehreren Dezennien wurde durch die Untersuchungen von Schmidt-Mühlheim (1) und Fano (2) festgestellt, daß die peptischen Verdauungsprodukte des Eiweißes, Hunden intravenös eingespritzt in Dosen von 0,3—0,5 g pro Kilogramm Tier, einen sofortigen langandauernden Blutdruckabfall bewirken, und eine starke Verzögerung oder sogar vollständige Hemmung der Blutgerinnung hervorrufen. Nach Abklingen der Wirkung dieser Peptoninjektion ist eine zweite Injektion vollständig unwirksam. Es tritt eine sogenannte Immunität ein. Thompson (3) wies dann nach, daß die Blutdrucksenkung durch Lähmung der peripheren vasomotorischen Apparate im Splanchnikusgebiete bedingt wird. Fast alle Untersuchungen wurden mit Handelspräparaten, dem Pepton Witte oder Grübler ausgeführt, das durch Verdauen von Fibrin durch Magensaft gewonnen wird. Der wirksame Bestandteil in diesem Gemenge von Albumosen und Peptonen ist noch nicht isoliert worden. v. Knaffl-Lenz und Pick (4) haben vor kurzem gezeigt, daß die wirksame Substanz bei der Plasteinbildung entgiftet wird und aus dem Plastein durch Pepsin-Salzsäureverdauung wieder abgespalten werden kann. Da an der Plasteinbildung nur hochmolekulare Eiweißspaltprodukte teilnehmen, wurde geschlossen, daß die Peptonwirkung einem solchen Körper zugeschrieben werden muß und nicht einfachen basischen Produkten. Diese Ansicht wird noch dadurch gestützt, daß diese Substanz bei der Trypsinverdauung zerstört wird (5).

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, der Frage dadurch näher zu kommen, daß Peptone, denen verschiedene Bau-

steine fehlen, auf ihre Wirksamkeit auf Blutdruck und Gerinnungshemmung geprüft wurden. Dadurch war die Möglichkeit gegeben, festzustellen, welche Gruppen für die Giftwirkung notwendig sind. Als besonders geeignet erwiesen sich hierfür neben der Gelatine die pflanzlichen Proteine, in erster Linie das Gliadin und Zein. Während Gelatine außer ganz geringen Mengen von Phenylalanin (0,4 %) sonst keine aromatischen Gruppen besitzt, enthält Gliadin neben geringen Mengen von Tyrosin (1,2 %) und Phenylalanin (2,35 %) auch noch 1 % Tryptophan. Das Zein hingegen weist kein Tryptophan, aber reichliche Mengen von Tyrosin (2,55 %) und Phenylalanin (6,23 %) auf. Zein und Gliadin enthalten außerdem kein Lysin im Gegensatz zur Gelatine (6 %). Die anderen untersuchten Proteine unterscheiden sich hauptsächlich durch den Tryptophangehalt. Die Tryptophanreaktionen wurden mit gleichen Mengen der Peptone nach Hopkins und Cole (6) vergleichsweise festgestellt und stimmen mit den Angaben von Osborne und Harris (12) gut überein, mit Ausnahme der des Vicilins, das nach ihrer Tabelle kaum eine Reaktion mit Glyoxylsäure gibt. Bei der Anstellung der Reaktionen mit den Peptonen selbst erhält man mit Vicilin eine deutlich stärkere Violettfärbung als mit Gliadin. Im folgenden ist der Prozentgehalt der hier in Betracht kommenden Aminosäuren in den verwendeten Proteinen wiedergegeben.

	Tyrosin	Phenylalanin	Histidin	Arginin	Lysin	Basischer N	Nicht-basischer N	Tryptophan	Prolin	Oxyprolin
Gelatine[1]	0	0,4	0,4	9,3	5—6	3,65	—	0	7,7	6,4
Zein[2]	3,55	6,2	0,82	1,35	0	0,49	12,5	0	9	—
Gliadin[2]	1,2	2,4	0,61	3,16	0	1,09	12,3	1	7,6	—
Vicilin[2]	2,38	3,8	2,17	8,91	5,4	4,92	10,2	++	3,82	—
Legumin[2]	1,55	3,8	1,69	11,71	4,98	5,11	10,85	+++	3,2	—
Edestin[2]	2,13	2,4	2,19	14,17	1,65	4,77	11,47	+++	1,7	2,0
Cucurbitin[2]	3,07	3,8	2,42	14,44	1,99	5,97	11,04	++++	2,82	—
Laktalbumin[1]	0,85	2,4	0,9	3,7	2,1	1,57	—	3,5	3,5	—

Von den Peptonen dieser Körper hatten Gelatine- und Zeinpepton auch in sehr großen Mengen gar keine Peptonwirkung und schützten auch nicht im geringsten gegen die nachfolgende Witte-

1) Vgl. Osborne, Die Pflanzenproteine. Ergebnisse der Physiol. 1910.

2) Cohnheim, Chemie der Eiweißarten. 3. Aufl.

Peptoninjektion. Gliadin hatte in großen Mengen bereits typische Peptonwirkung, geringere Mengen wirkten nicht auf die Blutgerinnung und kaum auf den Blutdruck, riefen jedoch schon eine deutliche Peptonimmunität hervor. Von den übrigen pflanzlichen Peptonen hatten Cucurbitin, welches die weitaus stärkste Tryptophanreaktion gibt, einen dem Wittepepton identischen Effekt. Wenn man die Wirkung mit der Zusammensetzung vergleicht, so findet man, daß die tryptophanfreien Peptone ungiftig sind und die Giftigkeit mit dem Tryptophangehalt zunimmt. Bei den Pflanzenproteinen steigt parallel mit den Tryptophanwerten auch die Menge des basischen Stickstoffes. Dieser kann aber für die Giftigkeit wohl kaum verantwortlich gemacht werden, da das vollständig unwirksame Gelatinepepton dreimal soviel enthält als das bereits wirksame Gliadin. Ferner enthält das sehr giftige Laktalbuminpepton nur ein Drittel von dem des schwach wirksamen Vicilinpeptons. Der Gehalt an Tyrosin, Phenylalanin und Prolin ist für die Giftigkeit wohl auch ohne Bedeutung, da das ungiftige Zeinpepton am reichsten an diesen Aminosäuren ist. Es ist daher wahrscheinlich, daß die wirksame Substanz in dem peptischen Verdauungsgemenge ein tryptophanhaltiger Komplex ist. Wie bereits früher erwähnt, wird dieser Körper bei der Plasteinsynthese entgiftet und kann durch die Pepsinsalzsäureverdauung daraus wieder frei gemacht werden. Es wäre daher die Annahme nicht unberechtigt, daß die Giftigkeit der Peptone mit der Fähigkeit, Plasteine zu bilden, parallel läuft. Dies ist jedoch nicht der Fall, da mit Ausnahme der Gelatinepeptone alle übrigen Plasteine bilden. Zeinpeptone bilden bereits bei Zusatz von Pepsinsalzsäure sofort einen Plasteinniederschlag, während bei den übrigen erst nach mehrstündigem Stehen im Brutschrank die Plasteinbildung entsteht. Es scheint demnach dieselbe vom Gehalt an aromatischen Gruppen abzuhängen. Die Gelatineverdauungsgemische, die fast frei von aromatischen Kernen sind, bilden überhaupt kein Plastein, während das Zein, das an aromatischen Gruppen am reichsten ist, es am leichtesten bildet.

In letzter Zeit wurde in mehreren Untersuchungen (Biedl und Kraus (7), H. Pfeiffer (8) u. a.) gezeigt, daß der anaphylaktische Schock mit dem Bilde der Peptonvergiftung nahezu identisch ist. Es wird daher ziemlich allgemein angenommen, daß im vorbehandelten Tiere das reinjizierte Eiweiß abgebaut wird, und diese Abbauprodukte die Krankheitssymptome auslösen. Wenn die Annahme richtig ist, so wäre zu erwarten, daß die Eiweißkörper, deren Peptone ungiftig sind, bei der Reinjektion keinen anaphylaktischen Schock auszulösen imstande sind. Durch die Unter-

suchungen von Wells (9) wurde jedoch gezeigt, daß mit Zein in charakteristischer Weise das anaphylaktische Krankheitsbild ausgelöst werden kann. Andererseits haben die Untersuchungen von v. Knaffl-Lenz und Pick bewiesen, daß die Plasteine antigen wirken indem zur Präzipitinbildung anregen. Obwohl die Plasteinpeptone dieselbe Giftigkeit wie Wittepepton besitzen, gelang es weder beim Hunde noch beim Meerschweinchen mit Plasteinen aktiv oder passiv Anaphylaxie hervorzurufen. Wenn man an der Peptonhypothese festhält, müßte man daher annehmen, daß die giftigen Körper nicht von dem artfremden, sondern vom arteigenen Eiweiße herrühren. (Vgl. H. Pfeiffer.)

Durch die Arbeiten von Obermayer und Pick (10) und speziell durch die von Wells geht die große Bedeutung der aromatischen Gruppen für den Immunisierungsprozeß hervor. Wells konnte zeigen, daß der Gelatine die Fähigkeit, Anaphylaxie bei vorbehandelten Tieren auszulösen, vollständig fehlt. Mit Gliadin, das nach der Gelatine am wenigsten aromatische Körper enthält, konnten nur leichte anaphylaktische Symptome ausgelöst werden. Die einfach zusammengesetzten Pflanzenproteine eignen sich infolge ihrer Unlöslichkeit in Wasser nur schlecht zur Anstellung solcher Versuche, und sind zur Prüfung auf Präzipitine völlig ungeeignet. Die Plasteine jedoch, denen antigene Eigenschaften, wie bereits früher gezeigt wurde, zukommen, eignen sich gut hierzu. Es wurden daher in dieser Arbeit die Plasteine von Zein, Gliadin und Cucurbitin auf ihre antigenen Eigenschaften geprüft. Aus der antigenen Natur eines Plasteins läßt sich auf die antigene Fähigkeit des betreffenden Eiweißes schließen. Die Versuche zeigten, daß Cucurbitinplastein deutlich antigen wirkt, Gliadinplastein gar nicht und Zeinplastein nur sehr undeutlich. Es würde dies auch für die Bedeutung der aromatischen Gruppen für den Immunisierungsprozeß sprechen. Der Tryptophangehalt scheint nicht maßgebend hierfür zu sein. Die Versuche müssen jedoch zur Lösung dieser Frage mit einer größeren Anzahl von Tieren fortgesetzt werden, da ab und zu Kaninchen nach Vorbehandlung mit Plasteinen nur schlecht präzipitierende Sera liefern.

Experimenteller Teil.

A. Darstellung der Proteine.

Zein.

Maismehl wurde mit 85% Alkohol extrahiert, die alkoholische Lösung im Vakuum bei 40° eingeengt, mit Petroläther extrahiert, durch Filtrierpapierbrei klar abgenutscht und in kochsalzhaltiges

Wasser eingegossen. Das ausgefällte Zein wurde mehrmals in 96%igem Alkohol gelöst, mit Äther gefällt und schließlich nochmals aus der alkoholischen Lösung durch kochsalzhaltiges Wasser ausgeschieden. Das so gewonnene Präparat war rein weiß und vollständig fettfrei. Die Tryptophanreaktion mit Glyoxylsäure war vollständig negativ.

Gliadin.

Das Gliadin wurde teils aus Weizenmehl durch Extraktion mit 70% Alkohol, teils aus Weizenkleber dargestellt. Letzterer wurde so gewonnen, daß in einem zu einem dickflüssigen Brei angeriebenen Weizenmehl ein Koliertuch geknetet wurde. Der Kleber setzt sich dann ziemlich rasch in feinen Fäden am Tuch ab und eignet sich so sehr gut zur Extraktion mit Alkohol. Die alkoholischen Extrakte wurden durch Papierbrei klar filtriert, im Vakuum bei 40° eingeengt, in kochsalzhaltiges Wasser eingegossen, gewaschen, in Alkohol gelöst und mehrmals mit absolutem Alkoholäther gefällt. Das fast weiße, vakuumtrockene Präparat ließ sich leicht zu einem feinen Pulver zerreiben. Tryptophanreaktion schwach positiv.

Cucurbitin.

Kürbissamen wurden zerstoßen, mit Hilfe eines groben Siebes von dem größten Teil der Schalen befreit, mit Petroläther getränkt, in ein Koliertuch gebracht und in der Buchnerschen Presse bei 350 Atmosphären ausgepreßt, hierauf in der Kaffeemühle zermahlen und durch Sieben von dem Rest der Schalen befreit. Das feine Mehl wurde noch mehrmals mit Petroläther befeuchtet und in der oben angegebenen Weise ausgepreßt und schließlich in der Pulvermühle zu einem feinen Mehl zerrieben. Es gelingt auf diese Art mit geringen Mengen Petroläther in kurzer Zeit ein fast fettfreies Mehl zu erhalten. Dieses Mehl wurde mit dem vierfachen Volumen 10%iger Kochsalzlösung extrahiert, durch Papierbrei klar filtriert und mit dem vierfachen Volumen destilliertem Wassers, das auf 65° erwärmt war, verdünnt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf auf 10° abgekühlt. Das in Oktaedern abgeschiedene Globulin wurde auf der Nutsche gesammelt, in 0,5% Natriumchloridlösung aufgeschwemmt, abermals abgenutscht, schließlich mit Alkoholäther gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Das so erhaltene, rein weiße Präparat ließ sich leicht zu einem feinem Mehle zerreiben und gab eine intensive Tryptophanreaktion.

Vicilin und Legumin.

Erbsenmehl wurde mit Petroläther in der oben beschriebenen Weise entfettet, hierauf mit der fünffachen Menge 10%iger Kochsalzlösung extrahiert, klar filtriert, die Lösung mit Ammonsulfat gesättigt, der voluminöse Niederschlag auf Faltenfilter gesammelt und von der anhaftenden Lösung abgepreßt. Der Niederschlag der aus einem Gemenge von Vicilin und Legumin besteht, wurde in 1 l $^1/_{10}$ gesättigter Ammonsulfatlösung aufgenommen und durch Lösen von Ammonsulfat auf $^6/_{10}$ Sättigung gebracht, wodurch das Legumin ausgefälllt wurde. Es wurde auf einem Faltenfilter gesammelt, scharf abgepreßt, durch nochmaliges Lösen und Fällen mit Ammonsulfat gereinigt, schließlich durch Dialyse von Salzen und mit Alkoholäther vom Wasser befreit. Aus dem Filtrate der Leguminfällung wurde durch Ganzsättigung mit Ammonsulfat das Vicilin abgeschieden, auf einem Faltenfilter gesammelt, abgepreßt, in $^6/_{10}$ gesättigter Ammonsulfatlösung aufgenommen, filtriert und abermals gefällt. Der Niederschlag wurde durch Dialyse salzfrei gemacht, mit Alkoholäther gewaschen und getrocknet. Während die Tryptophanreaktion des Vicilins sehr undeutlich ist, gibt Vicilinpepton eine deutliche Violettfärbung, etwas stärker als Gliadinpepton. Die Reaktion von Legumin und Leguminpepton mit Glyoxylsäure ist ungefähr eineinhalbmal so stark.

Edestin.

Hierzu wurde ein kristallisiertes Präparat der Firma Höchst verwendet. Die Tryptophanreaktion war etwas stärker als die des Legumins.

Lactalbumin.

Kuhmilch wurde mit Ammonsulfat halb gesättigt und aus dem klaren, schwach angesäuertem Filtrate das Laktalbumin durch Kochen abgeschieden, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Der Tryptophangehalt ist nach neueren Untersuchungen 3,5% (11).

Gelatine.

Es wurde hierzu die reinste, weiße käufliche Gelatine verwendet. Die Tryptophanreaktion war vollständig negativ.

B. Darstellung der Peptone.

Die Proteine wurden mit dem 30fachen Volumen 0,6 %iger Salzsäure, die 0,3 % Pepsin Fairchild enthielt, im Brutschrank gewöhnlich 60 Stunden lang verdaut. Nur Zein, das nach dieser Zeit noch nicht verdaut war, mußte doppelt solange im Brutschrank belassen und die Pepsinsalzsäure erneuert werden. Die Gelatine wurde eine Woche lang verdaut. Die Verdauungsgemische wurden filtriert, mit Soda neutralisiert, auf dem Wasserbade eingeengt und nochmals klar filtriert. Die weiter unten angeführten Konzentrationen der Peptone beziehen sich auf die Menge des verdauten Ausgangsmaterials.

C. Darstellung der Plasteine.

30 % klar filtrierte Peptonlösungen wurden mit so viel Salzsäure versetzt, daß die Normalität ½ betrug. Auf 100 ccm Lösung wurde 1 g Pepsin Fairchild verwendet. Nach 48stündigem Verweilen im Brutschrank wurde vom abgeschiedenen Plastein abfiltriert, dasselbe mehrmals in schwacher Sodalösung aufgenommen und durch Essigsäure gefällt. Aus den so gereinigten Präparaten wurden 5 %ige Lösungen (sodaalkalisch) hergestellt und unter Toluol aufbewahrt.

D. Tierversuche.

Die Tierversuche wurden sowohl an Hunden als auch an Katzen ausgeführt. Der Blutdruck wurde mit Hilfe eines Quecksilbermanometers aus der linken Carotis in der üblichen Weise registriert. Die Tiere wurden durch Äther in leichte Narkose versetzt. Die Injektionen erfolgten teils in die Vena jugularis, teils in die Vena femoralis. Das Blut wurde behufs Bestimmung der Gerinnungszeit bei den Hunden aus der Arteria femoralis in Eprouvetten aufgefangen (2 ccm).

Versuch I.

25 % Gelatinepepton.

Katze 3000 g.

4,07 Uhr, Blutdruck 188 mm,

4,07½ Uhr, Injektion von 7 ccm 25 %ige Gelatinepeptonlösung, das ist 1,75 g, Blutdruck 130 mm,

4,08 Uhr, Blutdruck 170 mm,

4,09 Uhr, Blutdruck 178 mm,

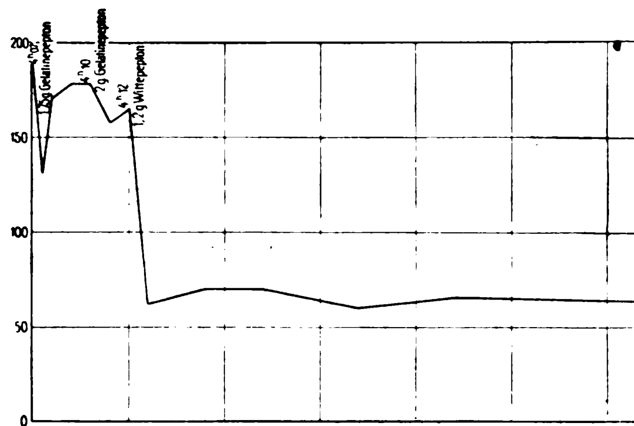
4,10 Uhr, Injektion von 8 ccm Gelatinepeptonlösung, das ist 2 g,

4,11 Uhr, Blutdruck 158 mm,

4,12 Uhr, Blutdruck 164 mm, Injektion von 1,2 g Wittepepton in 10 ccm,

4,13 Uhr, Blutdruck 62 mm,
4,16 Uhr, Blutdruck 70 mm,
4,24 Uhr, Blutdruck 60 mm,
4,29 Uhr, Blutdruck 66 mm,
4,49 Uhr, Blutdruck 64 mm,
5,57 Uhr, Blutdruck 66 mm.

Die Injektion von großen Mengen Gelatinepepton (zweimal rasch hintereinander von mehr als 0,6 g pro Kilogramm) hat außer einer sofort vorübergehenden Herzwirkung keinen Einfluß auf den Blutdruck. Die nachfolgende Injektion von Wittepepton (0,4 g pro Kilogramm) ruft eine starke, langandauernde, typische Blutdrucksenkung hervor. Dem Gelatinepepton kommt daher keine Peptonwirkung zu, es schützt auch nicht gegen nachfolgende Wittepeptoninjektion (Kurve I).



Kurve I.
Versuch I. Katze 3000 g. Gelatinepepton 0,6 g bzw. 1,2 g pro Kilogramm.

Versuch II.

30 % Zeinpepton.

Hund 5800 g, künstliche Atmung. Der Hund hat bei der Präparation viel Blut verloren, daher der niedrige Blutdruck.

5,15 Uhr, Blut entnommen, 5,16 Uhr, Blut geronnen,

5,17 Uhr, Blut entnommen, 5,18 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 110 mm,

5,18 Uhr, Injektion von 5 ccm Zeinpepton (1,5 g), Blutdruck unmittelbar nach der Injektion 30 mm,

5,19 Uhr, Blut entnommen, 5,20 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 104 mm,

5,20 Uhr, Blutdruck 130 mm, Injektion von 5 ccm Zeinpepton,

5,21 Uhr, Blutdruck 140 mm,

5,25 Uhr, Blut entnommen, 5,26 Uhr, Blut geronnen,

5,30 Uhr, Blutdruck 140 mm, Injektion von 20 ccm Zeinpepton (6 g),

5,31 Uhr, Blutdruck 104 mm,

5,32 Uhr, Blut entnommen, 5,33 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 106 mm,

5,41 Uhr, Blutdruck 112 mm, Injektion von 15 ccm Wittepepton (1,5 g),
5,42 Uhr, Blutdruck 40 mm,
5,44 Uhr, Blut entnommen, 5,50 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 40 mm,
5,46 Uhr, Blutdruck 66 mm,
5,49 Uhr, Blutdruck 94 mm,
5,53 Uhr, Blut entnommen, 5,55 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 115 mm.

Zeinpepton, selbst in großen Mengen (etwa 1 g pro Kilogramm), ruft nur eine rasch vorübergehende Blutdrucksenkung hervor und hat keinen Einfluß auf die Blutgerinnung. Daß die Blutdrucksenkung nicht auf die Peptonwirkung zurückzuführen ist, geht daraus hervor, daß die nachfolgende Wittepeptoninjektion wie am unvorbehandelten Tiere wirkt, obwohl bereits 9 g Zeinpepton (1,5 g pro Kilogramm) intravenös einverleibt sind.

Versuch III.

30% Zeinpepton.

Hund 6000 g, künstliche Atmung.
11,32 Uhr, Blut entnommen, 11,33 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 140 mm,
11,35 Uhr, Blutdruck 132 mm, Injektion von 15 ccm Zeinpepton (4,5 g),
11,36 Uhr, Blutdruck 62 mm,
11,37 Uhr, Blut entnommen, 11,38 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 80 mm,
11,39 Uhr, Blutdruck 140 mm,
11,40 Uhr, Blutdruck 160 mm, abermalige Injektion von 15 ccm Zeinpepton (4,5 g), Blutdruck 150 mm,
11,42 Uhr, Blutdruck 130 mm,
11,43 Uhr, Blutdruck 150 mm,
11,44 und 11,48 Uhr, Blut entnommen, gerinnt nach einer Minute,
11,50 Uhr, Blutdruck 150 mm, Injektion von 15 ccm Wittepepton (1,5 g),
11,51 Uhr, Blutdruck 60 mm,
11,52 Uhr, Blutdruck 34 mm,
11,53 Uhr, Blutdruck 40 mm,
11,55 Uhr, Blut entnommen, 12,02 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 58 mm,
12,02 Uhr, Blut entnommen, 12,06 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 80 mm,
12,16 Uhr, Blutdruck 120 mm,
12,20 Uhr, Blutdruck 128 mm.

Auch dieser Versuch zeigt, daß große Mengen Zeinpepton (zweimal 0,75 g pro Kilogramm, das ist 9 g) keine typische Peptonwirkung, weder auf den Blutdruck, noch auf die Blutgerinnung ausüben. Sie

sind auch nicht imstande, die sogenannte Peptonimmunität hervorzurufen. Die nachfolgende Wittepeptoninjektion (0,6 g pro Kilogramm) übt noch die volle Wirkung auf den Blutdruck aus. Die Blutgerinnungsverlangsamung tritt jedoch nur sehr abgeschwächt auf.

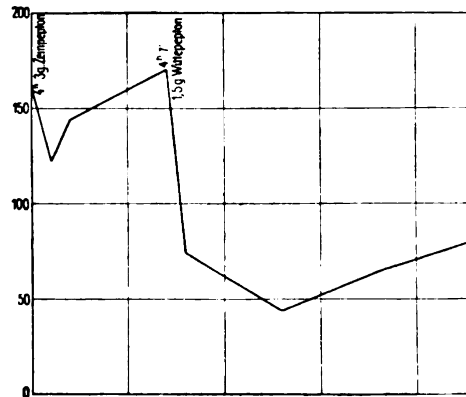
Versuch IV.

30 % Zeinpepton.

Katze 2900 g, künstliche Atmung.

4,00 Uhr, Blutdruck 160 mm, Injektion von 10 ccm Zeinpepton (3 g),
4,01 Uhr, Blutdruck 122 mm,
4,02 Uhr, Blutdruck 144 mm,
4,07 Uhr, Blutdruck 170 mm, Injektion von 10 ccm Wittepepton (1,5 g),
4,08 Uhr, Blutdruck 74 mm,
4,18 Uhr, Blutdruck 64 mm,
4,23 Uhr, Blutdruck 80 mm.

Auch an der Katze hat Zeinpepton (1 g pro Kilogramm) weder eine peptonartige Wirkung, noch schützt es gegen Wittepepton (Kurve II).



Kurve II.
Versuch IV. Katze 2900 g. Zeinpepton 1 g pro Kilogramm.

Versuch V.

20 % Gliadinpepton.

Hund 3500 g, künstliche Atmung.

10,53 Uhr, Blut entnommen, 10,58 Uhr, Blut geronnen,
10,58 Uhr, Blut entnommen, 11,02 Uhr, Blut geronnen,
11,00 Uhr, Blutdruck 162 mm,
11,01 Uhr, Injektion von 10 ccm Gliadinpepton (2,0 g), 11,1½ Uhr, Blutdruck 110 mm,
11,02 Uhr, Blutdruck 146 mm,

11,03 Uhr, Blut entnommen, 11,04 Uhr geronnen,
11,04 Uhr, Blutdruck 158 mm, Injektion von 12 ccm Gliadinpepton (2,4 g),
11,05 Uhr, Blutdruck 110 mm,
11,06 Uhr, Blutdruck 120 mm,
11,07 Uhr, Blut entnommen, gerinnt sofort,
11,10 Uhr, Blut entnommen, gerinnt sofort, Blutdruck 130 mm,
11,11 Uhr, Injektion von 10 ccm Wittepepton (1,5 g),
11,12 Uhr, Blutdruck 70 mm,
11,13 Uhr, Blutdruck 66 mm,
11,17 Uhr, Blut entnommen, gerinnt sofort,
11,19 Uhr, Blutdruck 112 mm,
11,27 Uhr, Blut entnommen, gerinnt sofort, Blutdruck 132 mm.

Gliadinpepton (0,65 g pro Kilogramm) ruft nur eine schwache Blutdrucksenkung, aber keine Gerinnungshemmung hervor. 0,4 g Wittepepton pro Kilogramm wirkt nachher nur sehr stark abgeschwächt.

Versuch VI.

20 % Gliadinpepton.

Hund 8500 g, künstliche Atmung.
5,00 Uhr, Blutdruck 110 mm, Injektion von 20 ccm Gliadinpepton (6 g),
5,01 Uhr, Blutdruck 60 mm,
5,06 Uhr, Blutdruck 36 mm,
5,14 Uhr, Blutdruck 36 mm.

Dieser Versuch zeigt, daß genügend große Mengen von Gliadinpepton (0,7 g pro Kilogramm) eine dem Wittepepton gleiche Wirkung haben.

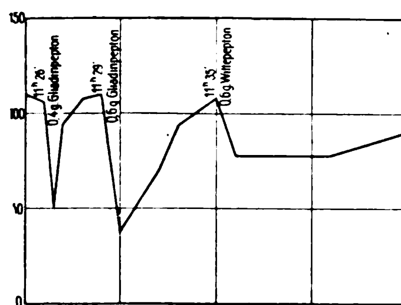
Versuch VII.

10 % Gliadinpepton.

Katze 1000 g.
11,25 Uhr, Blutdruck 110 mm,
11,26 Uhr, Blutdruck 106 mm, Injektion von 4 ccm Gliadinpepton (0,4 g),
11,26 1/2 Uhr, Blutdruck 50 mm,
11,27 Uhr, Blutdruck 94 mm,
11,28 Uhr, Blutdruck 108 mm,
11,29 Uhr, Blutdruck 110 mm, Injektion von 6 ccm Gliadinpepton (0,6 g),
11,30 Uhr, Blutdruck 38 mm,
11,32 Uhr, Blutdruck 70 mm,
11,35 Uhr, Blutdruck 108 mm, Injektion von 6 ccm Wittepepton (0,6 g),

11,36 Uhr, Blutdruck 78 mm,
11,41 Uhr, Blutdruck 78 mm,
11,45 Uhr, Blutdruck 90 mm.

Auch an der Katze rufen große Mengen Gliadinpepton (0,6 g pro Kilogramm) eine typische Blutdrucksenkung hervor. Die Wirkung einer nachfolgenden Wittepeptoninjektion ist bedeutend abgeschwächt. (Kurve III.)



Kurve III.

Versuch VII. Katze 1000 g. Gliadinpepton 0,4 g bzw. 0,6 g pro Kiliogramm.

Versuch VIII.

25 % Gelatine- und 20 % Gliadinpepton.

Hund 5600 g, künstliche Atmung.

4,08 Uhr, Blut entnommen, 4,12 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 144 mm,
4,12 Uhr, Blut entnommen, 4,16 Uhr, Blut geronnen,
4,15 Uhr, Blutdruck 144 mm, Injektion von 12 ccm Gelatinepepton (3 g),
4,15½ Uhr, Blutdruck 120 mm,
4,16 Uhr, Blutdruck 152 mm,
4,18 Uhr, Blut entnommen, 4,19 Uhr, Blut geronnen,
4,20 Uhr, Blut entnommen, 4,21 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 150 mm,
4,23 Uhr, Injektion von 12 ccm Gliadinpepton (2,4 g),
4,24 Uhr, Blutdruck 90 mm,
4,25 Uhr, Blutdruck 154 mm, Blut entnommen, 4,26 Uhr, Blut geronnen,
4,26 Uhr, Blutdruck 190 mm,
4,29 Uhr, Injektion von 12 ccm Gliadinpepton (2,5 g),
4,30 Uhr, Blutdruck 100 mm, Blut entnommen, 4,31 Uhr, Blut geronnen,
4,31 Uhr, Blutdruck 140 mm,
4,33 Uhr, Blutdruck 160 mm,
4,40 Uhr, Blutdruck 148 mm, Injektion von 12 ccm Wittepepton (1,6 g),
4,41 Uhr, Blutdruck 132 mm,
4,44 Uhr, Blutdruck 116 mm, Blut entnommen, 4,46 Uhr, Blut geronnen,
4,50 Uhr, Blutdruck 128 mm, Blut entnommen, 4,51 Uhr, Blut geronnen.

Dieser Versuch zeigt ebenfalls, daß auch große Mengen von Gelatinepepton (0,5 g pro Kilogramm) auf den Blutdruck, abgesehen von einer akuten Herzwirkung, keinen Einfluß ausüben. Die Gerinnung des Blutes ist nicht verlangsamt, sondern eher beschleunigt. Gliadinpepton hat in diesen Mengen (0,45 g pro Kilogramm) nur eine sehr geringe Peptonwirkung; die beiden Gliadinpeptoninjektionen rufen aber bereits die sogenannte Peptonimmunität hervor, wie dies bei der nachfolgenden Wittepeptoninjektion ersichtlich ist. Wie aus Versuch I zu entnehmen ist, ist Gelatinepepton nicht imstande, gegen die Wirkung des Wittepeptons zu schützen. Es ist daher der Schutz in diesem Versuche auf das Gliadinpepton zurückzuführen.

Versuch IX.

16 % Vicilinpepton.

Hund 4000 g, künstliche Atmung.

4,31 Uhr, Blut entnommen, 4,35 Uhr, Blut geronnen,
4,38 Uhr, Blut entnommen, 4,39 Uhr, Blut geronnen,
4,39 Uhr, Blut entnommen, 4,40 Uhr, Blut geronnen,
4,40 Uhr, Blutdruck 140 mm, Injektion von 13 ccm Vicilinpepton (2 g),
4,41 Uhr, Blutdruck 50 mm,
4,43 Uhr, Blut entnommen, 4.44 Uhr, Blut geronnen,
4,46 Uhr, Blut entnommen, 4,51 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 46 mm,
4,51 Uhr, Blut entnommen, 4,53 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 70 mm,
4,55 Uhr, Blut entnommen, 4,57 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 80 mm,
4,58 Uhr, Blut entnommen, 4,60 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 80 mm,
5,05 Uhr, Blutdruck 80 mm, abermalige Injektion von 13 ccm Vicilinpepton,
5,06 Uhr, Blutdruck 78 mm,
5,09 Uhr, Blut entnommen, 5,12 Uhr, Blut geronnen,
5,14 Uhr, Blut entnommen, 5,15 Uhr, Blut geronnen,
5,18 Uhr, Blutdruck 96 mm, Injektion von 12 ccm Wittepepton (1,2 g),
5,19 Uhr, Blutdruck 90 mm,
5,21 Uhr, Blutdruck 86 mm,
5,23 Uhr, Blutdruck 110 mm, Blut nach einer Minute geronnen.

Vicilinpepton hat in Mengen von 0,4 g pro Kilogramm auf den Blutdruck bereits eine ausgesprochene Peptonwirkung und schwächt die Wirkung einer nachfolgenden Wittepeptoninjektion sehr stark ab. Die Blutgerinnungshemmung tritt hier jedoch nicht auf. Sie kann bei diesem Hunde auch nicht durch Wittepepton hervorgerufen werden.

Versuch X.

20% Vicilinpepton.

Hund 3960 g.

11,16 Uhr, Blut entnommen, 11,19 Uhr, Blut geronnen,

11,20 Uhr, Blut entnommen, 11,22 Uhr, Blut geronnen,

11,22 Uhr, Blutdruck 130 mm, Injektion von 8 ccm Vicilinpepton (1,6 g),

11,23 Uhr, Blutdruck 58 mm,

11,24 Uhr, Blutdruck 40 mm,

11,25 Uhr, Blut entnommen, bleibt 24 Stunden ungeronnen,

11,26 Uhr, Blutdruck 60 mm,

11,28 Uhr, Blut entnommen, bleibt 24 Stunden ungeronnen, Blutdruck 102 mm,

11,30 Uhr, Blutdruck 130 mm,

11,56 Uhr, Blut entnommen, geronnen nach 3 Stunden, Blutdruck 130 mm,

11,57 Uhr, Injektion von 12 ccm Wittepepton (1,2 g),

11,58 Uhr, Blutdruck 60 mm,

12,00 Uhr, Blutdruck 86 mm,

12,07 Uhr, Blutdruck 130 mm.

Auch in diesem Versuche haben 0,4 g pro Kilogramm Vicilinpepton sowohl auf Blutdruck, wie auf Blutgerinnung ausgesprochene Peptonwirkung, jedoch schwächer wie Wittepepton. Der folgende Versuch an der Katze zeigt, daß Mengen von 0,25 g pro Kilogramm nur schwache Wirkung haben. Aus zahlreichen früheren Versuchen hat sich ergeben, daß 0,25—0,3 g Wittepepton pro Kilogramm genügen, um einen langandauernden Schock und Immunität hervorzurufen. Vicilinpepton ist demnach viel schwächer wirksam als Wittepepton.

Versuch XI.

10% Vicilinpepton.

Katze 3800 g.

5,00 Uhr, Blutdruck 152 mm, Injektion von 10 ccm Vicilinpepton (1 g),

5,01 Uhr, Blutdruck 114 mm,

5,01½ Uhr, Blutdruck 50 mm,

5,02 Uhr, Blutdruck 110 mm,

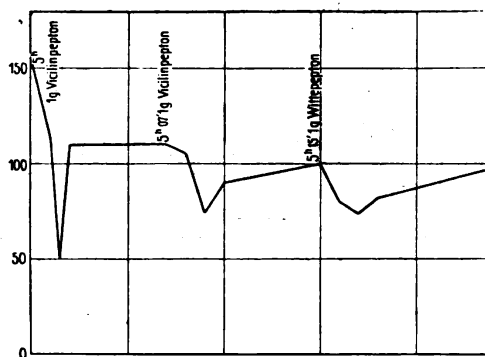
5,07 Uhr, Blutdruck 110 mm, abermalige Injektion von 10 ccm Vicilinpepton (1 g),

5,08 Uhr, Blutdruck 106 mm,

5,09 Uhr, Blutdruck 74 mm,

5,10 Uhr, Blutdruck 90 mm,

5,15 Uhr, Blutdruck 100 mm, Injektion von 10 ccm Wittepepton (1 g),
5,16 Uhr, Blutdruck 80 mm,
5,17 Uhr, Blutdruck 74 mm,
5,18 Uhr, Blutdruck 82 mm,
5,24 Uhr, Blutdruck 98 mm (Kurve IV).



Kurve IV.

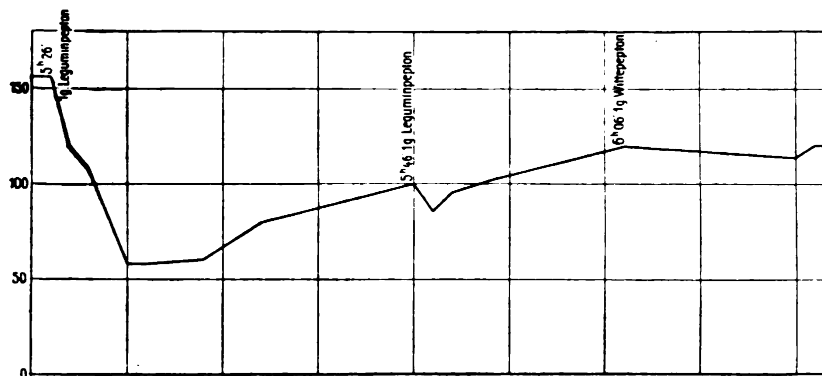
Versuch XI. Katze 3800 g. Vicilinpepton 0,26 g pro Kilogramm.

Versuch XII.

10 % Leguminpepton.

Katze 4000 g.
5,26 Uhr, Blutdruck 156 mm,
5,27 Uhr, Injektion von 10 ccm Leguminpepton (1 g),
5,28 Uhr, Blutdruck 120 mm,
5,29 Uhr, Blutdruck 108 mm,
5,31 Uhr, Blutdruck 58 mm,
5,35 Uhr, Blutdruck 60 mm,
5,38 Uhr, Blutdruck 80 mm,
5,46 Uhr, Blutdruck 100 mm, abermalige Injektion von 10 ccm Leguminpepton (1 g),
5,47 Uhr, Blutdruck 86 mm,
5,48 Uhr, Blutdruck 96 mm,
5,50 Uhr, Blutdruck 102 mm,
5,57 Uhr, Blutdruck 120 mm,
6,06 Uhr, Blutdruck 114 mm, Injektion von 10 ccm Wittepepton (1 g),
6,07 Uhr, Blutdruck 120 mm,
6,09 Uhr, Blutdruck 120 mm.

Leguminpepton, welches eine stärkere Tryptophanreaktion gibt, wie Vicilin, hat auch eine stärkere Peptonwirkung und ruft vollständige Immunität in Mengen von 0,5 g pro Kilogramm hervor. (Kurve V.)



Kurve V.

Versuch XII. Katze 4000 g. Leguminpepton 0,25 g pro Kilogramm.

Versuch XIII.

8 % Edestinpepton.

Hund 2200 g.

5,02 Uhr, Blut entnommen, 5,05 Uhr, Blut geronnen,

5,06 Uhr, Blut entnommen, 5,08 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 124 mm, Injektion von 9 ccm Edestinpepton (0,7 g),

5,07 Uhr, Blutdruck 50 mm,

5,08 Uhr, Blutdruck 42 mm,

5,09 Uhr, Blut entnommen, bleibt ungeronnen, Blutdruck 60 mm,

5,11 Uhr, Blutdruck 92 mm,

5,12 Uhr, Blut entnommen, bleibt ungeronnen,

5,16 Uhr, Blutdruck 112 mm,

5,28 Uhr, Blutdruck 102 mm, Injektion von 8 ccm Wittepepton (0,8 g),

5,29 Uhr, Blutdruck 53 mm,

5,33 Uhr, Blutdruck 38 mm,

5,41 Uhr, Blutdruck 70 mm.

Edestinpepton hat typische Peptonwirkung in den sonst wirksamen Dosen, ruft aber noch keine vollständige Immunität hervor.

Versuch XIV.

15 % Cucurbitinpepton.

Hund 3500 g.

4,41 Uhr, Blut entnommen, 4,44 Uhr, Blut geronnen, Blutdruck 154 mm,

4,43 Uhr, Injektion von 10 ccm Cucurbitinpepton (1,5 g),

4,44 Uhr, Blutdruck 48 mm,

4,45 Uhr, Blut entnommen, 4,50 Uhr, Blut geronnen,

4,49 Uhr, Blut entnommen, bleibt ungeronnen, Blutdruck 43 mm,

4,52 Uhr, Blut entnommen, bleibt ungeronnen,

5,04 Uhr, Blutdruck 60 mm,

5,10 Uhr, Blut entnommen, bleibt ungeronnen, Blutdruck 86 mm,

5,27 Uhr, Blutdruck 100 mm,
5,28 Uhr, Injektion von 18 ccm Wittepepton (1,8 g),
5,29 Uhr, Blutdruck 70 mm,
5,31 Uhr, Blutdruck 90 mm,
5,33 Uhr, Blutdruck 100 mm,

Cucurbitinpepton, welches das tryptophanreichste von den verwendeten Pflanzenproteinen ist, hat sowohl auf Blutdruck als auch auf Blutgerinnung dieselbe Wirkung wie Wittepepton.

Versuch XV.

15% Cucurbitinpepton.

Hund 2500 g.

4,31 Uhr, Blut entnommen, 4,33 Uhr, Blut geronnen,
4,32 Uhr, Blut entnommen, 4,34 Uhr, Blut geronnen,
4,35 Uhr, Blutdruck 92 mm, Injektion von 4 ccm Cucurbitinpepton (0,6 g),
4,36 Uhr, Blutdruck 66 mm,
4,38 Uhr, Blut entnommen, nach 1 1/2 Stunden geronnen, Blutdruck 46 mm,
4,40 Uhr, Blut entnommen, nach 1/2 Stunde geronnen, Blutdruck 64 mm,
4,42 Uhr, Blutdruck 88 mm,
4,45 Uhr, Blutdruck 100 mm, Injektion von 10 ccm Cucurbitinpepton (1,5 g),
4,46 Uhr, Blutdruck 76 mm,
4,48 Uhr, Blut entnommen, bleibt 24 Stunden ungeronnen, Blutdruck 116 mm,
4,51 Uhr, Blutdruck 110 mm, Injektion von 8 ccm Wittepepton (0,8 g),
4,52 Uhr, Blutdruck 112 mm,
4,54 Uhr, Blutdruck 114 mm.

Auch in Mengen von 0,3 g pro Kilogramm wirkt Cucurbitinpepton ebenso wie Wittepepton.

Versuch XVI.

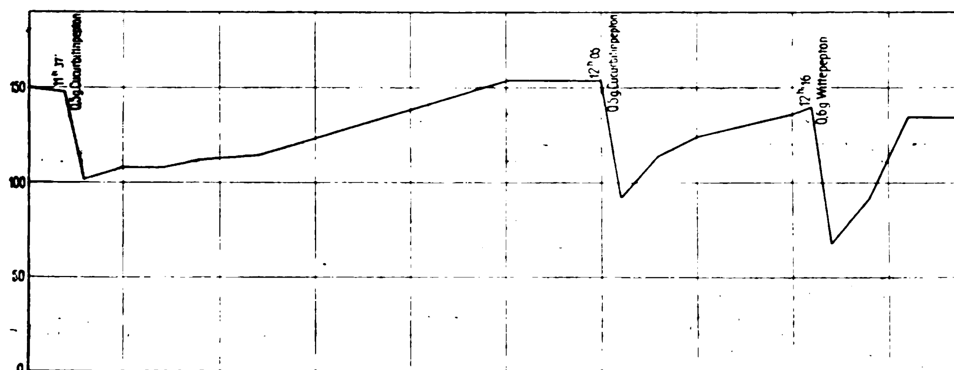
10% Cucurbitinpepton

Katze 1950 g.

11,35 Uhr, Blutdruck 150 mm,
11,37 Uhr, Blutdruck 148 mm, Injektion von 5 ccm Cucurbitinpepton (0,5 g),
11,38 Uhr, Blutdruck 102 mm,
11,42 Uhr, Blutdruck 108 mm,
11,47 Uhr, Blutdruck 114 mm,
12,00 Uhr, Blutdruck 154 mm,
12,05 Uhr, Blutdruck 154 mm, Injektion von 5 ccm Cucurbitinpepton (0,5 g),
12,06 Uhr, Blutdruck 92 mm,
12,08 Uhr, Blutdruck 114 mm,

12,10 Uhr, Blutdruck 124 mm,
12,16 Uhr, Blutdruck 140 mm, Injektion von 6 ccm Wittepepton (0,6 g),
12,17 Uhr, Blutdruck 68 mm,
12,19 Uhr, Blutdruck 92 mm,
12,21 Uhr, Blutdruck 134 mm.

0,25 g pro Kilogramm Katze haben bereits ausgesprochene Peptonwirkung. (Kurve VI).



Kurve VI.

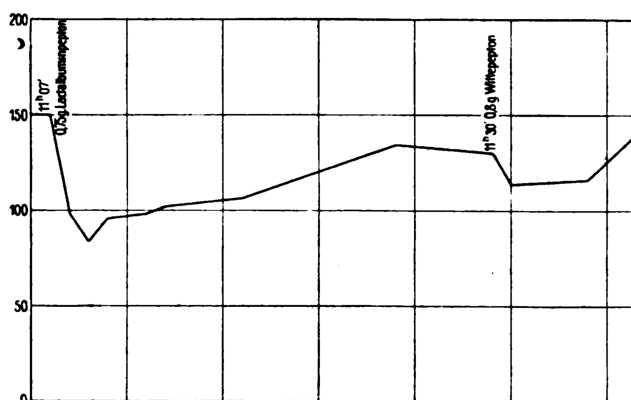
Versuch XVI. Katze 1950 g. Cucurbitinpepton 0,25 g pro Kilogramm.

Versuch XVII.

10 % Laktalbuminpepton.

Katze 2950 g.
11,06 Uhr, Blutdruck 150 mm,
11,07 Uhr, Blutdruck 150 mm, Injektion von 7,5 ccm Laktalbuminpepton (0,75 g),
11,08 Uhr, Blutdruck 98 mm,
11,09 Uhr, Blutdruck 84 mm,
11,10 Uhr, Blutdruck 96 mm,
11,13 Uhr, Blutdruck 102 mm,
11,17 Uhr, Blutdruck 106 mm,
11,30 Uhr, Blutdruck 130 mm, Injektion von 8 ccm Wittepepton (0,8 g).
11,31 Uhr, Blutdruck 114 mm,
11,34 Uhr, Blutdruck 116 mm,
11,37 Uhr, Blutdruck 144 mm.

0,25 g Laktalbuminpepton, das nach Angabe von Fasal (9) das tryptophanreichste Protein sein soll, hat pro Kilogramm Katze eine stärkere Wirkung als das Cucurbitinpepton. Der Schutz gegen Wittepepton ist bereits ein nahezu vollständiger (Kurve VII).



Kurve VII.

Versuch XVII. Katze 2950 g. Laktalbuminpepton 0,25 g pro Kilogramm.

Versuch XVIII.

10% Laktalbuminpepton.

Katze 3200 g.

4,36 Uhr, Blutdruck 180 mm, Injektion von 4,8 ccm Laktalbuminpepton (0,48 g),
4,36½ Uhr, Blutdruck 88 mm,
4,38 Uhr, Blutdruck 100 mm,
4,40 Uhr, Blutdruck 120 mm,
4,42 Uhr, Blutdruck 126 mm,
4,47 Uhr, Blutdruck 140 mm, Injektion von 10 ccm Laktalbuminpepton (1 g),
4,48 Uhr, Blutdruck 80 mm,
4,49 Uhr, Blutdruck 110 mm,
4,54 Uhr, Blutdruck 126 mm,
5,00 Uhr, Blutdruck 130 mm, Injektion von 10 ccm Wittepepton (1 g),
5,01 Uhr, Blutdruck 80 mm,
5,03 Uhr, Blutdruck 86 mm,
5,10 Uhr, Blutdruck 134 mm.

0,15 g Laktalbuminpepton pro Kilogramm rufen bereits eine etwa 10 Minuten dauernde Blutdrucksenkung hervor, schützen aber noch nicht gegen die Wirkung einer nochmaligen Injektion.

Immunisierungsversuche mit Plasteinen.

Plasteine wurden in der oben angegebenen Weise von Zein, Gliadin und Cucurbitin dargestellt. Zeinplastein war am leichtesten, Cucurbitinplastein am schwersten löslich in Natriumkarbonat.

Je zwei Kaninchen wurden in der Zeit vom 21. V. bis 24. VI. mit je 5 ccm der Plasteinlösungen 7mal durch intraperitoneale Injektionen vorbehandelt. 8 Tage nach der Injektion wurde den Kaninchen

steril Blut entnommen und auf Präzipitingehalt geprüft. Deutlich reagierte nur das Cucurbitinplasteinimmunserum auf Cucurbitinplastein. Die Seren der mit Gliadinplastein vorbehandelten Tiere waren auf alle Plasteine vollständig unwirksam. Das Serum eines der mit Zeinplastein behandelten Tiere reagierte sehr schwach mit Zeinplastein, aber nicht mit den übrigen.

Aus diesen Resultaten läßt sich noch kein endgültiger Schluß auf die antigene Natur der Pflanzenproteinplasteine ziehen, da ab und zu Kaninchen aus unbekannten Gründen schlecht oder gar nicht Antikörper produzieren, was wir bei unseren früheren Versuchen mit Plasteinen öfters beobachtet haben. Es müssen daher die Versuche in ausgedehnterem Maße fortgesetzt werden, um zu entscheiden, welche Gruppen im Proteinmolekül mit der Antigenbildung im Zusammenhang stehen.

Gesamtresultat.

Die Resultate der Arbeit seien in folgender Tabelle kurz wiederwiedergegeben: Daraus geht der Parallelismus des Tryptophangehaltes der Peptone mit der Blutdrucksenkung und Gerinnungshemmung deutlich hervor.

Peptone	Tryptophangehalt	Wirkung auf Blutdruck	Gerinnungshemmung
Gelatine	0	0	0
Zein	0	0	0
Gliadin	+	+	+
Vicilin	++	++	+
Legumin	+++	+++	.
Edestin	+++	+++	++
Cucurbitin . . .	++++	++++	++
Laktalbumin . .	++++	++++	++
Witte	++++	++++	++

Literatur.

1. Schmidt-Mühlheim, Du Bois-Reymonds Archiv, 1880, S. 30. — 2. Fano, Du Bois-Reymonds Archiv, 1881, S. 277. — 3. Thompson, Journal of Physiology, Bd. 24, 25. — 4. v. Knaffl-Lenz u. Pick, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. Bd. 71, S. 296. — 5. v. Knaffl-Lenz u. Pick, Unveröffentlichte Untersuchungen. — 6. Hopkins u. Cole, Proc. Roy. Soc. 68, 21. — 7. Biedl u. Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 11. — 8. Pfeiffer, H., Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. Bd. VI, 1. — 9. Wells, G., Journ. of Infect. Diseases. Vol. 5, S. 449. — 10. Obermayer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1906. — 11. Fasal, H., Biochem. Zeitschr. 44. Bd., H. 5 u. 6. — 12. Osborne u. Harris, Journ. of the Americ. Chem. Society, Vol. XXV.

XIV.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt.

Über die Beeinflussung des Knochenwachstums durch phosphorarme Ernährung.

Von

Dr. Georg Schmorl.

(Mit 1 Kurve.)

Im Jahre 1909 berichtete Professor Heubner, Göttingen[1]), auf der Naturforscherversammlung in Salzburg über Versuche, die er über den Einfluß phosphorarmer Ernährung an Hunden angestellt hatte. Die damals von ihm mitgeteilten, von mir am Knochensystem erhobenen mikroskopischen Befunde stützten sich nur auf die Untersuchung einiger Rippen. In Hinblick darauf, daß sich wegen des damals zur Verfügung stehenden geringen Untersuchungsmaterials allgemeinere Schlüsse über die Beeinflussung des Knochenwachstums durch phosphorarme Fütterung nicht ziehen ließen, erschien es angezeigt die Versuche zu wiederholen und dabei womöglich das gesamte Skelett der Versuchstiere einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen.

Die diesbezüglichen neuen Versuche wurden von Prof. Heubner im pharmakologischen Institut in Göttingen im Jahre 1909/10 vorgenommen. Von jedem Versuchtiere wurde mir die Hälfte des Skeletts zur mikroskopischen Untersuchung zur Verfügung gestellt. Die Veröffentlichung der dabei erhobenen mikroskopischen Befunde hat sich, da meine Zeit durch anderweite Arbeiten stark in Anspruch genommen war, längere Zeit verzögert.

Über den Verlauf der Versuche hat mir Prof. Heubner folgendes mitgeteilt:

Eine Terrierhündin wurde im Oktober 1909 belegt. Sie warf in der Nacht vom 6. zum 7. XII. 5 Junge, von denen das eine bereits am 25. XII. starb. Eine Wägung unmittelbar nach der Geburt wurde versäumt, erste Wägung am 11. XII.

1) Verh. d. 26. Vers. d. Ges. f. Kinderheilkunde 1909.

Nr. 4 wurde am Ende der Säugperiode (18. I. 10) durch Leuchtgas getötet, nach 15 Stunden präpariert. Das halbe Skelett kam vom 14. I. bis 20. I. in 4$^{0}/_{0}$iges Formalin und wurde dann nach Dresden gesandt. Nr. 1—3 erhielten am 13. I. zum ersten Male phosphorarme Kost, die genau in der gleichen Weise bereitet war, wie in der Arbeit von Lipschütz[2]) angegeben ist. Die Tiere fraßen ad libitum. Alle drei Tiere waren am 6. II. noch sehr munter. Nr. 1 und 2 allerdings ziemlich mager. Bei diesen beiden war auch am Brustkorb Rosenkranz zu fühlen. Sohlengang war bei 2 und 3 deutlich ausgeprägt, fehlte aber bei Nr. 1.

Nr. 1 wurde am 6. II. durch Leuchtgas getötet, wie Nr. 4 präpariert usw. Am 14. II. nach Dresden geschickt.

Einige Tage fanden sich Krankheitserscheinungen bei den übrig gebliebenen Tieren:

Am 9. II. fraß Nr. 2 sehr schlecht, dasselbe hatte am 11. II. Durchfall und trübe Augen. Am 11. abends und am 12. morgens war dem dünnen Stuhl etwas Blut beigemischt.

Am 12. II. husten beide Tiere (2 und 3).

Am 12. II. nachts wurde Nr. 2 mit Krämpfen gefunden. Das Tier starb am 14. II. 8,30 Uhr vorm.

Sektion: Darmkanal leer. Abnormitäten weder am Herzen, noch an den Lungen, Magen, Darm, Leber, Nieren, Milz.

Skelett präpariert, in Formalin gehärtet, nach Dresden geschickt.

Nr. 3 fraß in der Folgezeit wenig befriedigend.

Am 7. III. zeigte das Tier eine schwere Störung der Beweglichkeit, humpelte nur noch mit ganz kurzen, zaghaften Schrittchen einher und brach trotzdem oft nach wenigen Schritten mit dem Hinterkörper zusammen.

8. III. starb das Tier.

Sektion: Milz und Leber sehr anämisch, rosa gefärbt. In beiden Lungen einige Herde, in denen das sonst hellrot gefärbte lufthaltige Gewebe verdichtet und von graubrauner Farbe ist. Die in den Herden gelegenen Bronchien entleeren auf Druck zähen Schleim.

Skelett sehr weich. Knochen mit dem Messer schneidbar.

Wie früher präpariert, nach Dresden geschickt.

Die Gewichtsverhältnisse, welche bei den Tieren beobachtet wurden, sind aus der Gewichtstabelle zu ersehen:

---

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 629, 1910, S. 217.

Gewichtstabelle der Hunde eines Wurfs vom 6. XII. 1909.

Nr.		1 ♀	2 ♂	3 ♀	4 ♂	5
	11. XII. 1909	500	470	540	350	400
	19. XII.	730	800	900	390	300
	27. XII.	1050	1000	1200	690	+ spontan
	4. I. 1910	1450	1450	1590	940	
	12. I.	1770	1800	1950	1250	
					+ getötet	
Phosphorarme Fütterung	17. I.	1950	1900	2190		
	22. II.	2000	2160	2490		
	27. I.	2100	2150	2500		
	1. II.	2050	2190	2600		
	6. II.	1700	2000	2500		
	12. II.	+ getötet	1550	2370		
	14. II.		1440			
	16. II.		+ spontan	2190		
	20. II.			1970		
	26. II.			1920		
	3. III.			1720		
	8. III.			1550		
				+ spontan		

Die Wachstumsverhältnisse gehen aus dem umstehenden Diagramm (S. 316) hervor.

Zur anatomischen Untersuchung wurden Stücken aus den verschiedensten Skeletteilen verwendet, die teils unentkalkt, teils nach unvollständiger Entkalkung in Müllerscher Lösung untersucht wurden.

Hund 1.

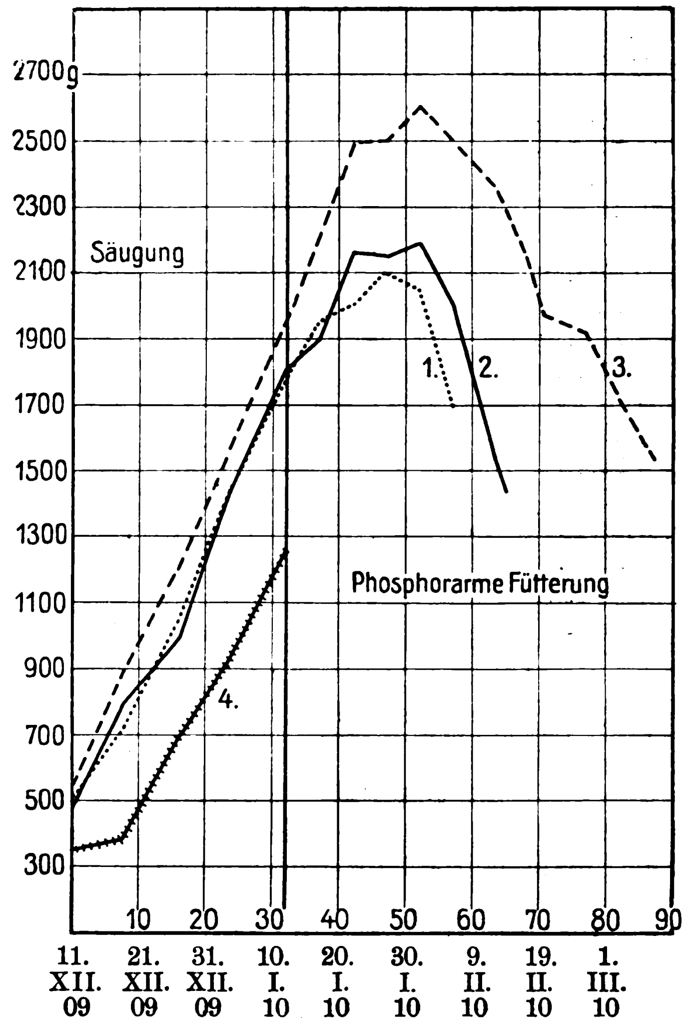
Am Schädel gegenüber dem Kontrollhund keine Abweichungen. Die Knorpelfugen an der Schädelbasis von normaler Breite, ihre Abgrenzung gegen das Mark scharf. Ober- und Unterkiefer lassen keine Veränderungen erkennen. Zähne in normaler Zahl vorhanden, fest. Schmelz von tadelloser Beschaffenheit. Knochensubstanz durchweg fest. An der Wirbelsäule keine Veränderungen.

Sternum zeigt fünf mäßig große, scharf umgrenzte, mäßig gerötete Knochenkerne mit reichlicher Spongiosa.

An der Skapula und am Becken keine Abnormitäten. Die Knochensubstanz von normaler Festigkeit.

Die Rippen sind an der Knorpelknochengrenze etwas aufgetrieben, die Auftreibung tritt besonders an der pleuralen Seite deutlich hervor. Die Diaphysen sind fest, ihre Rinde dünn, das Mark hellrot gefärbt. Die Wucherungszone ist mäßig verbreitert, etwas vorquellend und durchscheinend. Sie schneidet mit einer feinen weißen Linie, die bei Lupenvergrößerung einen leichten zackigen Verlauf erkennen läßt, gegen das Mark der Diaphyse ab. Humerusdiaphyse fest, mit dünner Rinde und rotem Mark.

Wachstumskurve.



In der oberen Diaphyse ein scharf umschriebener Knochenkern. Der obere Intermediärknorpel 3 mm breit, stark vorquellend und durchscheinend. Knorpelknochengrenze gegen die Diaphyse etwas zackig, man bemerkt hier eine feine, weiße Verkalkungslinie. Das Mark in den subchondralen Bezirken hell mit feinen dunkelroten Fleckchen.

An der unteren Epiphyse keine Veränderungen, desgleichen an den oberen Epiphysen des Radius und der Ulna. Die Diaphyse der letzteren von normaler Festigkeit, ihre Rinde dünn und spröde. Der untere Intermediärknorpel verbreitert, vorquellend und durchscheinend. Auch hier eine zackige, durch eine feine weiße Linie gekennzeichnete Abgrenzung der Wucherungszone gegen das Diaphysenmark.

An den Metakarpalknochen und den Phalangen ist der distal gelegene Intermediärknorpel etwas verbreitert und vorquellend. Die Femurdiaphyse ist fest, die Rinde von gewöhnlicher Dicke. Der in der oberen Epiphyse befindliche Knochenkern ist scharf umschrieben, mit gelblichrotem Mark.

Intermediärknorpel etwas verbreitert und vorquellend, die Knorpelknochengrenze geradlinig verlaufend. Der untere Intermediärknorpel stärker verbreitert und vorquellend. Knochenkern von gewöhnlicher Größe. Die Knorpelknochengrenze gegen die Diaphyse ist durch eine kontinuierliche feine weiße Linie, die regelmäßig verläuft, scharf abgesetzt. Das in den subchondralen Schichten liegende Mark ist hell, mit mäßig reichlichen Spongiosabalken.

Tibiaschaft zeigt keine Abweichungen von der Norm. Der obere und untere Intermediärknorpel ist stark verbreitert und vorquellend, von durchscheinender Beschaffenheit. Er schneidet mit unregelmäßig verlaufender, zackiger Grenze, die durch eine ziemlich breite weiße Linie gekennzeichnet ist, gegen das Mark der Diaphyse ab.

An den Knochen des Fußskelettes keine Veränderungen. Das Mark hellrot.

Mikroskopischer Befund:

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden selbstverständlich alle die Kautelen beobachtet, die bei der Untersuchung von Knochen mit zweifelhaftem Kalkgehalt geboten sind.

Schädeldach. Äußere und innere Tafel zeigen die gleiche Dicke wie bei dem Kontrollhund, doch sind entschieden zahlreichere Ostoklasten vorhanden, perforierende Kanäle sind nicht reichlicher nachweisbar. Die Knochenbälkchen sind gegen die Norm mäßig vermindert, auch sie werden durch ziemlich zahlreiche Ostoklasten lakunär arrodiert. Das Mark ist deutlich lymphoid, sehr blut- und gefäßreich. Auch am Oberkiefer ist die Spongiosa gegenüber dem Kontrollhund etwas weniger dicht, die Bälkchen dünner, mit Ostoklasten besetzt. Die Anlagen der bleibenden Zähne sind durchaus normal. Das gleiche gilt vom Unterkiefer. Auch am knöchernen Gaumen sind irgendwelche Abnormitäten nicht nachzuweisen.

Wirbel lassen im Bereich der endochondral verknöchernden Abschnitte keine wesentlichen Abweichungen von der Norm erkennen, nur erscheint die präparatorische Verkalkungszone etwas breiter und kompakter als normal. Die Zahl der Knochenbälkchen ist gegenüber der Norm etwas vermindert, besonders tritt diese Tatsache daran hervor, daß an der Verknöcherungslinie weniger verkalkte Pfeiler verkalkter Knorpelknochensubstanz gebildet werden, als in der Norm, zwischen normal langen, mit dünnen Lagen gut verkalkter Knochensubstanz überzogenen Pfeilern, trifft man kurze stummelförmige Fortsätze der Verkalkungszone und Stellen, wo auch die letzteren fehlen. An den in den tieferen Abschnitten der Wirbelkörper gelegenen Spongiosabalken finden sich mäßig zahlreiche Ostoklasten, nirgends kalklose Säume. Das Mark ist mäßig reich an spezifischen Zellen, nur in den subchondralen Zonen findet sich eine auffällige Lichtung, die dadurch bedingt ist, daß nur sehr wenig spezifische Zellen vorhanden sind, es tritt hier das feine Faserwerk, das das Knochenmark durchzieht, auffallend hervor.

Skapula ist bei der mikroskopischen Untersuchung nicht wesentlich verändert, bemerkenswert ist nur, daß an der Knorpelknochengrenze der Pfanne die Verkalkungszone etwas verbreitert und etwas kompakter ist als in der Norm, und daß auch hier an letzterer weniger Knochenbalken ge-

bildet sind. An den alten Spongiosabalken sind auch hier Resorptionserscheinungen in Form lakunärer Arrosin reichlicher als in der Norm vorhanden.

Rippen: An den ersten drei Rippen sind Veränderungen nur insofern nachzuweisen, als die Wucherungszone des Knorpels etwas, aber wenig verbreitert ist und die Einschmelzungszone nicht ganz so regelmäßig wie in der Norm verläuft, da sich hier und da ganz geringfügige Vorsprünge der Verkalkungszone nach der Markhöhle zu finden. An den mittleren Rippen treten aber recht beträchliche Abweichungen von der Norm hervor. An einzelnen Rippen ist die Wucherungszone des Knorpels beträchtlich verbreitert. Die Knorpelzellensäulen verlaufen in den mittleren Abschnitten annähernd parallel miteinander, an den peripheren Abschnitten aber weichen sie fächerförmig auseinander. Etwa 0,4 mm von der Knorpelmarkgrenze entfernt verläuft quer durch sie hindurch kontinuierlich eine mäßig breite Verkalkungszone, die ziemlich dicht ist. Die diaphysenwärts von ihr gelegene Schicht der Wucherungszone besteht aus den Fortsetzungen der epiphysenwärts gelegenen Abschnitte der Knorpelzellensäulen, die irgendeine Abweichung hinsichtlich ihrer Färbbarkeit und Anordnung nicht erkennen lassen. Nur an den der Oberfläche des Knochens unmittelbar benachbarten, also subperiostal bzw. subperichondral gelegenen Schichten sind die Knorpelzellensäulen, wie in der Norm durch Gefäße eröffnet, die Knorpelknochengrenze liegt hier dementsprechend an der in die Wucherungszone verlagerten Verkalkungsschicht.

Eine zweite Verkalkungsschicht findet sich dort, wo die knochenwärts von der verlagerten Verkalkungsschicht gelegenen Abschnitte der Wucherungszone an das Mark angrenzen. Diese Verkalkungsschicht ist breit, dicht und kompakt. Sie wird ziemlich regelmäßig von den vom Mark her eindringenden Gefäßen eingeschmolzen, an sie schließen sich markwärts spärliche, ziemlich dicke, aber kurze Knochenbälkchen an, die in ihren zentralen Abschnitten dicke Reste von verkalkter Knorpelgrundsubstanz erkennen lassen. Das zwischen den primären Knochenbälkchen gelegene Mark ist wenig zellreich, besteht aus feinen, ziemlich dicht miteinander verwebten Fasern, zwischen denen mäßig zahlreiche, prall gefüllte Kapillaren verlaufen. Das Mark behält diese Beschaffenheit in den dem Knorpel benachbarten Schichten auf eine ziemlich weite Ausdehnung bei, es ist dabei ziemlich arm an Knochenbalken, die außerdem nicht die regelmäßige Form wie in der Norm erkennen lassen, sondern unregelmäßig knorrig erscheinen. Sie sind von zahlreichen Ostoklasten besetzt. Die Rinde ist dünner als in der Norm, sie wird von weiten Haversischen Räumen durchsetzt, in denen zellarmes Fasermark und zahlreiche Ostoklasten enthalten sind.

An anderen Rippen finden sich im wesentlichen die gleichen Veränderungen, nur an den untersten Abschnitten der Wucherungszone findet sich ein bemerkenswerter Unterschied. Letztere schneidet ziemlich geradlinig gegen das Mark ab und trägt eine kontinuierliche, mäßig dichte und normal breite Verkalkungsschicht. Zwischen dieser und den im Mark liegenden Knochenbälkchen, die nicht besonders zahlreich und wenig dick sind, liegt eine hell gefärbte Zone von 0,8 mm Breite, in der Knochenbälkchen vollständig fehlen. Sie besteht im wesentlichen aus dichtfaserigem,

zellreichem Bindegewebe, in dem spärliche Kapillaren verlaufen. In dem Bindegewebe bemerkt man an manchen Stellen und Rippen reichlicher als an anderen schmale, der Längsachse des Knochens parallel verlaufende hyaline Streifen, die mit der in der Wucherungszone des Knorpels gelegenen Knorpelgrundsubstanz, die zwischen den Knorpelzellensäulen gelegen ist, in kontinuierlichem Zusammenhang stehen und, wenngleich sie sich hinsichtlich der Färbbarkeit — sie sind nicht färbbar — von der in der Wucherungszone gelegenen Knorpelsubstanz unterscheiden, ganz unzweifelhaft als Reste der letzteren anzusehen sind und dies auch deshalb, weil sie mitunter typische Knorpelzellen mit schlecht färbbaren Kernen einschließen. Seltener findet man in der in Rede stehenden, unmittelbar subchondral gelegenen Zone noch schmale Reste der Wucherungszone, in denen die Knorpelgrundsubstanz und die Knorpelzellen ihre normale Färbbarkeit bewahrt haben. Häufig bemerkt man an solchen, die in Rede stehende Schicht streifenförmig durchsetzenden Knorpelresten, daß sie an den der Markhöhle benachbarten Abschnitten S-förmig gebogen und die in ihnen enthaltenen Zellen komprimiert sind, es macht den Eindruck, als wenn hier diese Abschnitte durch eine Druckwirkung, der weiche Knorpel zusammengeschoben und dadurch aus seiner Richtung verworfen worden ist. An solchen Stellen finden sich hier und da kleine Blutungen im Mark und Pigmentkörner, die teils frei liegen, teils in Zellen eingeschlossen sind.

Am oberen Femurende ist die Wucherungszone verbreitert. Die Verkalkungszone ist sehr dicht und breit und verläuft insofern nicht ganz regelmäßig, als sie an einigen Stellen stärker in die Markhöhle vorspringt. An diesen Stellen tritt auch in der Wucherungszone eine schmale zweite Verkalkungsschicht auf, die von der an der Knorpelknochengrenze gelegenen etwa 0,25 mm entfernt ist. Die an der letztgenannten Verkalkungsschicht gebildeten Knochenbalken sind dünn und kurz und verlängern sich nur teilweise in größere und dickere Knochenbalken. Das Mark ist in den subchondralen Zonen arm an spezifischen Zellen, läßt aber ein dichtes Gewirr feinster Fasern erkennen, zwischen denen nur wenige, mäßig gefüllte Gefäße sichtbar sind. Am Trochanter major verläuft die endochondrale Ossifikation normal. Die spärlichen neugebildeten und die in den tieferen Abschnitten der Diaphyse gelegenen Knochenbälkchen sind mit zahlreichen Ostoklasten besetzt, während Osteoblasten nur selten gefunden werden. Stellenweise trifft man auf herdweise zusammenliegende Ostoklasten, die von einem an Spindelzellen reichen Bindegewebe umgeben werden. Blutgefäße sind spärlich. Die Knochenrinde in der oberen Hälfte des Femur ist dünn und wird von zahlreichen weiten Haversischen Räumen durchsetzt. An dem sie umgrenzenden Knochengewebe finden sich reichlich Ostoklasten. Das Mark in den Haversischen Räumen besteht ebenfalls aus feinen Fasern mit wenigen spindelförmigen und sternförmigen Zellen.

An den Beckenknochen lassen sich, abgesehen von einer mäßigen Verminderung und Verdünnung der Spongiosabälkchen, keine Veränderungen nachweisen.

Im Knochenkern der oberen Femurdiaphyse sind mäßig zahlreiche Knochenbälkchen, die durchweg gut verkalkt sind, enthalten. Die

präparatorische Verkalkungszone ist an der der Diaphyse zugekehrten Seite gut erhalten, die Einschmelzung erfolgt hier regelmäßig, es werden dabei aber nicht besonders dicke und verhältnismäßig kurze Pfeiler von verkalkter Knorpelgrundsubstanz gebildet, die nur dünne Anlagerungen von junger Knochensubstanz zeigen. An der proximalen Seite findet sich stellenweise eine Verdoppelung der Verkalkungszone der Art, daß neben der an der Knorpelknochengrenze befindlichen Verkalkungsschicht eine in die verbreiterte Wucherungsschicht vorgeschobene zweite Schicht sich findet, die nicht besonders dicht ist. An der Knorpelknochengrenze werden dünne Pfeiler verkalkter Knorpelknochensubstanz bei der Einschmelzung gebildet, dieselben hängen stellenweise netzförmig miteinander zusammen, so daß es zur Bildung mehr oder weniger dichter Gitter von verkalkter Knorpelgrundsubstanz kommt, die nur ganz dünne Auflagerungen von junger Knochensubstanz tragen, mitunter der letzteren aber auch vollständig entbehren. An den Kalkgittern liegen zahlreiche Riesenzellen. Das Mark in den der Einschmelzungsschicht benachbarten Abschnitten ist zellarm, aber ziemlich reich an dünnwandigen, mäßig stark gefüllten Kapillaren.

Der Knochenkern in der unteren Femurdiaphyse zeigt im allgemeinen das gleiche Verhalten wie der obere, es finden sich hier ebenfalls an der proximalen Seite neben verkalkten Gittern von verkalkter Knorpelgrundsubstanz auch ziemlich reichlich unverkalkte, netzförmig untereinander zusammenhängende Reste von Knorpelgrundsubstanz, in der hier und da ziemlich zahlreiche Knorpelzellen gefunden werden. An diese unverkalkten Knorpelreste schließen sich markwärts meist dünne verkalkte Knochenbälkchen an. Die in den zentralen Abschnitten des Knochenkerns sich findenden, nicht besonders zahlreichen Knochenbalken sind durchweg gut verkalkt. Zwischen ihnen liegt ebenso wie an den entsprechenden Stellen des oberen Knochenkerns lymphoides Mark.

An der Knorpelknochengrenze der unteren Femurepiphyse ist die Wucherungszone beträchtlich verbreitert, die Verkalkungsschicht ist kontinuierlich vorhanden, ist aber hier und da auf ganz kurze Strecken verdoppelt. Unregelmäßigkeiten in der Einschmelzung des Knorpels finden sich nicht, nur sind die bei der Einschmelzung gebildeten Pfeiler von verkalkter Knorpelgrundsubstanz auffallend lang und mit nur dünnen Auflagerungen von junger gut verkalkter Knochensubstanz überkleidet. Hier und da bemerkt man recht zahlreiche, an den Pfeilern liegende Riesenzellen. Das Mark ist zellarm und reich an feinen, sich nach den verschiedensten Richtungen durchflechtenden Fasern. Gefäße sind in gewöhnlicher Zahl vorhanden. Die Spongiosa in den weiter von der Knorpelknochengrenze entfernt gelegenen Abschnitten ist dürftig, sie besteht aus dünnen, etwas unregelmäßig geformten und gestellten Knochenbälkchen, die durchweg gut verkalkt sind und von ziemlich zahlreichen Riesenzellen angenagt werden. Osteoblasten finden sich nur sehr spärlich. Die Knochenrinde zeigt dasselbe Verhalten wie in der oberen Hälfte des Femur. Das Mark in den zentralen Abschnitten der Diaphyse ist lymphoid. Die Knochenrinde in der Mitte der Diaphyse ist schmäler als in der Norm und von mäßig zahlreichen weiten Haversischen Räumen durchsetzt, in denen sich Gerüstmark findet, das arm an Knochenmarkzellen ist.

Tibia. Im Knochenkern in der oberen Epiphyse ist am distalen Rande und an dem seitlichen Abschnitte die Verkalkungszone vollständig und regelmäßig an der nicht verbreiterten Wucherungszone vorhanden. Die Einschmelzung erfolgt regelmäßig, die bei der letzteren entstehenden Knochenbälkchen sind dünn und kurz. Am proximalen Rande ist die Wucherungszone ebenfalls von normaler Breite. Die Verkalkung ist hier nur fleckweise vorhanden und ziemlich breit und dicht. An den Stellen, wo sie fehlt, ragen mäßig breite Streifen der Knorpelzellensäulen mäßig tief in den Markraum hinein. Dort, wo die Verkalkung sich findet, werden bei der Einschmelzung, nicht wie in der Norm, verkalkte, an der Oberfläche mit dünnen Knochenablagen bekleidete Knorpelpfeiler gebildet, sondern es finden sich schmale, aus einer Reihe von Knorpelzellen bestehende unverkalkte Balken, die die Fortsetzung der in der Wucherungszone jenseits der Verkalkungslinie gelegenen Knorpelzellensäulen bilden, es ist also hier gleichsam eine aus unverkalktem Knorpel bestehende Spongiosa vorhanden. Markwärts schließen sich an diese Knorpelbalken dann dünne, gut verkalkte Knochenbalken an. Zwischen den Knorpelbalken liegt meist ein prall gefülltes kapilläres Gefäß, das von einem schmalen Mantel von feinfibrillärem, mäßig zellreichen Markgewebe umgeben ist. In den zentralen Abschnitten des Knochenkerns finden sich spärliche, gut verkalkte Knochenbälkchen, an deren Oberfläche verhältnismäßig zahlreiche Ostoklasten liegen.

Die Knorpelknochengrenze zwischen Epi- und Diaphyse verläuft unregelmäßig, indem an der lateralen Seite die um das Dreifache verbreiterte Wucherungszone weit in die Markhöhle hinein vorspringt, während sie auf der medialen Seite die normale Breite zeigt. Hier findet sich eine normal breite Verkalkungszone, die in regelmäßiger Weise eingeschmolzen wird, die hier gebildeten Knochenbälkchen sind mäßig dick und gut verkalkt. Die hier befindliche Verkalkungslinie setzt sich kontinuierlich in die an der lateralen Seite sich findende verbreiterte Wucherungszone fort, so daß man gut erkennen kann, wie breit die Wucherungszone bei regelmäßiger Einschmelzung hätte sein müssen. Sie liegt hier also mitten in der Wucherungsschicht, die markwärts von ihr gelegenen Abschnitte der letzteren sind nicht verkalkt, nur dort, wo sie an das Mark anstößt, findet sich eine schmale Verkalkung. Die Einschmelzung erfolgt aber sehr unregelmäßig, da die Gefäße an einzelnen Stellen tiefer als an anderen in die Wucherungsschicht eindringen. Entsprechend der unregelmäßigen Einschmelzung sind die hier gelegenen Spongiosabalken unregelmäßig gestellt und geformt, im allgemeinen sind sie sehr dünn, aber gut verkalkt, das Mark ist gefäß- und zellarm und reich an feinen Fasern. In den tieferen Abschnitten der Diaphyse nimmt es normalen lymphoiden Charakter an. Die Kompakta ist dünn und deutlich porotisch, in den weiten Haversischen Räumen finden sich den Knochenbalken anliegend reichlich Ostoklasten in Howshipschen Lakunen. Am unteren Ende der Tibia und am oberen und unteren Ende der Fibula finden sich im allgemeinen die gleichen Veränderungen wie an dem oberen Tibiaende.

In den Fußwurzel- und den Handwurzelknochen sind die Knochenkerne in Ausbildung begriffen, die Verkalkungszone ist teilweise defekt im Bereich der Einschmelzungszone, und in dem der primären Markräume finden sich die gleichen Veränderungen wie an dem Knochenkern des

oberen Tibiaendes. An den proximalen Metatarsen und Phalangen ist die Wucherungszone verbreitert, die Verkalkungszone teils einfach, teils doppelt vorhanden, in letzterem Falle findet sich eine mitten in der Wucherungszone gelegene Verkalkungsschicht neben einer solchen meist defekten an der Mark-Knorpelgrenze. Die gebildeten Knochenbälkchen sind dünn und knorrig, aber durchaus gut verkalkt. Das Mark ist arm an Zellen und reich an feinen Fasern, die Gefäße sind wenig zahlreich vorhanden und meist prall gefüllt.

Am Knochenkern des oberen Humerusendes finden sich genau die gleichen Veränderungen wie am Knochenkern im oberen Tibiaende. Die endochondrale Verknöcherung am oberen Humerusende zwischen Diaphyse und Epiphyse ist in derselben Weise gestört wie am oberen Tibiaende, hier findet sich an der medialen Seite der Knorpelknochengrenze, also dem Humeruskopfe entsprechend, eine starke Verbreiterung der Wucherungszone mit zwei Verkalkungsschichten, von denen die eine in gleicher Höhe gelegen ist, wie an der lateralen Seite, wo die Wucherungszone nicht verbreitert ist. Eine zweite, allerdings vielfache Defekte aufweisende Verkalkungsschicht liegt an der Knorpelmarkgrenze, die unregelmäßig verläuft, indem an manchen Stellen die einschmelzenden Gefäße tiefer in die Wucherungsschicht eindringen als an anderen. An Stellen, wo infolge des tieferen Eindringens der Gefäße mehr oder minder tiefe Buchten in der Wucherungszone entstanden sind, findet man hier und da, allerdings verhältnismäßig selten Blutungen, an manchen Stellen läßt sich auch ein seitliches Eindringen von Blutgefäßen in die Wucherungsschicht beobachten der Art, daß von den in den Buchten gelegenen, im allgemeinen parallel mit der Längsachse des Knochens verlaufenden Gefäßen senkrecht oder spitzwinklig kapilläre Gefäße in die Wucherungszone eindringen.

Die bei der Einschmelzung des Knorpels gebildeten Knochenbälkchen sind gut verkalkt, aber sehr dünn und unregelmäßig gelagert und geformt, meist eigentümlich knorrig und häufig mit Ostoklasten besetzt, während man Osteoblasten nur an vereinzelten Stellen an den jüngsten Knochenbälkchen bemerkt.

Die Knochenbälkchen in den tieferen Abschnitten der Spongiosa sind spärlicher als in der Norm vorhanden und dünn, auch hier werden verhältnismäßig reichliche Ostoklasten gefunden. Das Mark ist im proximalen Abschnitt der Humerusdiaphyse ebenfalls zellarm und besteht aus einem zarten Filz von feinen Fasern, in dem mäßig zahlreiche, meist prall gefüllte Kapillaren und venöse Gefäße verlaufen, in deren Umgebung vereinzelte kleine Blutaustritte und pigmenthaltige Zellen sich finden. In den mittleren Abschnitten der Humerusdiaphyse findet sich lymphoides Mark, nur die unmittelbar an die Corticalis angrenzenden Schichten sind arm an Zellen. Letztere ist dünn und wird von mäßig zahlreichen weiten Haversischen Räumen durchsetzt.

Am unteren Ende des Humerus finden sich keine Störungen der endochondralen Ossifikation, ebensowenig an den oberen Enden der Ulna und des Radius.

An den unteren Enden der ebengenannten Knochen bestehen hinsichtlich des Knochenkernes die gleichen Veränderungen wie sie am Knochenkern in der oberen Tibiaepiphyse beschrieben wurden.

An der Epi-Diaphysengrenze der in Rede stehenden Knochen ist die Wucherungszone verbreitert, die Verkalkung stellenweise defekt, doch finden sich hier nur Andeutungen einer zweiten im Bereich der Wucherungszone gelegenen Verkalkungsschicht. Die Gefäße dringen an den der Verkalkung entbehrenden Stellen der Wucherungsschicht tiefer in die letztere ein als an denjenigen, welche die Verkalkung besitzen.

Die Spongiosabälkchen sind in den subepiphysären und den tieferen Schichten der Diaphyse spärlich und dünn, aber durchweg gut verkalkt. Die Corticalis porotisch. Hinsichtlich des Markes bestehen die gleichen Veränderungen wie sie oben beim Humerus geschildert wurden.

An den Metakarpen und Fingerphalangen finden sich die gleichen Veränderungen wie am Fuße.

Hund 2.

Schädel von der gleichen Dicke wie der des Kontrollhundes. Außen- und Innentafel glatt, blaßrötlichweiß gefärbt. Diploe reichlich, blaßgraurot gefärbt. An den Knorpelfugen der Schädelbasis keine Veränderungen. Die Knochensubstanz schneidet sich etwas leichter als beim Vergleichstier.

Ober- und Unterkiefer nicht verdickt. Zähne, soweit sie vorhanden sein müssen, vorhanden, fest, ohne Veränderungen an Schmelz und Dentin.

Wirbelsäule zeigt keine Verkrümmung. Die Knorpelknochengrenzen sind überall scharf begrenzt, verlaufen geradlinig. Die Spongiosa etwas weniger dicht. Das Mark blaßrot gefärbt.

Skapula fest, grauweiß gefärbt, glatt, nirgends Verdickungen. An der Gelenkfläche keine Veränderungen, die endochondrale Ossifikation verläuft normal.

Becken nicht deformiert.

An den Rippen treten an den Knorpelknochengrenzen deutliche Anschwellungen hervor, besonders an der pleuralen Seite. Die Diaphyse ist schlank, dünn, leicht biegbar, aber nicht weich. Rinde dünn, Mark rot.

Die Wucherungszone ist verbreitert, an den oberen Rippen weniger als an den mittleren. Die Knorpelknochengrenze verläuft an den ersteren geradlinig, an den letzteren leicht gezackt, Verkalkungszone als weiße, hier und da etwas verbreiterte, mitunter unterbrochene Linie erkennbar.

Der Knochenkern in der oberen Humerusepiphyse scharf umschrieben. Die Wucherungszone der oberen Epiphyse verbreitert, die Knorpelknochengrenze verläuft unregelmäßig zackig. Verkalkungslinie etwas verbreitert, mit einzelnen Unterbrechungen. Eine zweite Verkalkungslinie mitten in der Wucherungszone. Schaft des Humerus schlank, ziemlich dünn. Rinde schmal. Mark rot gefärbt. An der unteren Epiphyse keine Veränderungen. Radius und Ulna ebenfalls dünn, Rinde wie beim Humerus. An den oberen Epiphysen keine Veränderungen. An den unteren die Wucherungszone verbreitert, die Knorpelknochengrenze unregelmäßig zackig verlaufend. Verkalkungszone etwas verbreitert, mit einzelnen schmalen Unterbrechungen.

An den Metakarpen und Phalangen keine Abnormitäten sichtbar. Femur ebenfalls schlank, Rinde dünn. An den Epiphysen findet sich eine mäßige Verbreiterung der Wucherungszone und Verkalkungslinie.

Schaft der Tibia und der Fibula verhältnismäßig dünn. Die Wucherungszonen sind sowohl an der oberen, als auch an der unteren Epiphyse

verbreitert, die Knorpelknochengrenze etwas unregelmäßig verlaufend. Verkalkungslinie breit, stellenweise defekt. In der Wucherungszone eine zweite Verkalkungslinie stellenweise angedeutet.

An den Knochen des Fußskeletts sind keine Veränderungen zu erkennen.

Mikroskopischer Befund.

Schädeldach, Stirnbein und Seitenwandbein:

Die Tabula externa ist dünner als bei 1. An ihr zahlreiche Haversische Räume mit mäßig zahlreichen Riesenzellen. Die Spongiosa der Diploe spärlich, die Bälkchen dünn, an zahlreichen Stellen mit Ostoklasten besetzt. Tabula vitrea wie die externa.

An den Knorpelfugen der Schädelbasis keine wesentlichen Veränderungen, nur ist die Verkalkungszone etwas breiter als normal und zerfällt an der zwischen Hinterhauptsbein und Keilbein gelegenen Fuge an einer zirkumskripten Stelle in zwei Teile, von denen der eine, nach dem ruhenden Knopel zu gelegene, wenig dicht ist.

An den Kieferknochen keine Abnormitäten, abgesehen davon, daß die Spongiosa wenig dicht und die Bälkchen dünner als normal sind. Wirbel zeigen genau die gleichen Veränderungen wie bei Hund 1.

An den drei oberen Rippen verläuft die Knorpelknochengrenze sehr unregelmäßig, indem an einzelnen Stellen Teile der stark verbreiterten Wucherungszone zungenförmig in die Markhöhle vorspringen. An der Knorpelknochengrenze ist die Verkalkung stellenweise defekt. Dort, wo sie fehlt, findet sich mitten in der Wucherungszone eine dichte Verkalkungsschicht. Aus der Wucherungszone gehen nur spärliche Knochenbälkchen hervor, die durchweg gut verkalkt sind, meist setzt sich die Wucherungszone in dünne, ausschließlich aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehende, starre Bälkchen fort. Das Mark in den subchondralen Schichten ist zellarm und arm an Spongiosabalken; in den diaphysenwärts gelegenen Abschnitten ist es reicher an Knochenbalken, die aber dünn und reichlich mit Ostoklasten besetzt sind. Das Mark ist hier zellreich, lymphoid, während es in den subchondralen Zonen den Charakter des Gerüstmarkes zeigt und nur spärliche, wenig gefüllte Kapillaren enthält.

An der vierten und fünften Rippe ist die Wucherungszone ebenfalls, aber etwas hochgradiger verbreitert, sie schneidet geradlinig ab und trägt an der Markgrenze eine mäßig breite Verkalkungszone, die an den meisten Schnitten kontinuierlich ist; nur an wenigen mehr peripherwärts gelegenen Schnitten finden sich dicht unter dem Perichondrium kleine Lücken. An die Verkalkungszone schließt sich eine Markschicht an, in der zahlreiche, parallel mit der Längsachse verlaufende, spindelförmige Zellen und feine Fasern, aber keine Knochenbälkchen sich befinden, hier und da begegnet man in dieser Schicht, die etwa die Breite der Wucherungszone besitzt, kleinen Fortsätzen der Wucherungszone mit blaß gefärbten Knorpelzellen und ebenso beschaffener Knorpelgrundsubstanz. Diese wenig gefäßreiche Schicht schneidet nach der Markhöhle zu nahezu geradlinig dadurch ab, daß hier in gleicher Höhe dünne Knochenbälkchen beginnen, die regelmäßig parallel zur Längsachse des Knochens wie die normalerweise an der Knorpelknochengrenze beginnenden Bälkchen gestellt sind. Das Mark

zwischen den Knochenbälkchen ist mäßig zellreich. Es ist hier also zwischen der Wucherungszone und der Spongiosa eine der Knochenbalken vollständig entbehrende Schicht von Bindegewebe eingeschoben, die offenbar aus der Wucherungszone hervorgegangen ist, wie die Reste der letzteren in ihr beweisen.

An der sechsten Rippe finden sich fast genau die gleichen Veränderungen, wie sie eben an der vierten und fünften Rippe beschrieben wurden, nur besteht die zwischen Wucherungszone und Spongiosa eingeschobene Schicht an ihrer diaphysenwärts gerichteten Grenzfläche aus einer schmalen Lage von Knorpelzellen, die wie in der Wucherungszone reihenförmig angeordnet sind, und an der Grenze gegen das Mark eine kontinuierliche, wenn auch sehr dünne Verkalkungsschicht tragen.

An der siebenten, achten und neunten Rippe ist die Wucherungszone ebenfalls mäßig verbreitert, sie schneidet geradlinig mit einer ziemlich dichten und breiten Verkalkungsschicht gegen das Mark ab und läßt nur äußerst spärliche, kurze, stummelförmige Knochenbälkchen aus sich hervorgehen. Die subchondrale Schicht, in der ein sehr zell- und gefäßarmes Mark liegt, läßt nur äußerst wenig Knochenbälkchen erkennen, die sehr dünn sind. Erst weiter nach der Diaphyse zu wird die Spongiosa reicher an dünnen Knochenbälkchen, an denen man verhältnismäßig zahlreiche Ostoklasten nachweisen kann. Das Mark wird gegen die Diaphysenmitte zu allmählich lymphoid. In den subchondralen Räumen aller Rippen finden sich ganz vereinzelte Blutungen und kleine Pigmenthäufchen. Die Corticalis sämtlicher Rippen ist dünn und wird von weiten Haversischen Räumen durchsetzt. Nirgends finden sich an den Rippen kalklose Säume oder kalklose Knochenbalken.

An der Skapula ist die Knochensubstanz spärlicher als in der Norm vorhanden. Nirgends osteoide Säume. Endochondrale Ossifikation normal, nur ist die Verkalkungsschicht dünner als in der Norm.

Humerus: Knochenrinde verhältnismäßig dünn, von zahlreichen, weiten Haversischen Räumen durchsetzt, an deren Wänden reichliche Ostoklasten sitzen. Nirgends kalklose Säume. In den mittleren Abschnitten Fettmark, in den peripheren bis auf die subchondralen Schichten Lymphmark. An dem unteren epiphysären Ende im Bereich der endochondralen Ossifikation keine Abweichungen von der Norm, nur sind die neugebildeten Knochenbälkchen kurz und dünn, das Mark in der subchondralen Zone ist zellarm und reich an feinen Fasern, zwischen denen mäßig zahlreiche, prall gefüllte Gefäße verlaufen.

Am Knochenkern der oberen Epiphyse ist das Mark in den zentralen Abschnitten reich an Fettzellen; nach der Peripherie zu nimmt es den Charakter des Lymphmarkes an. Die Verkalkungsschicht ist fast überall gut erhalten, nur an dem distalen Rande fehlt sie stellenweise, und hier wuchern die Gefäße ziemlich unregelmäßig in die mäßig verbreiterte Wucherungsschicht ein.

An der Epiphysen- und Diaphysengrenze ist die Wucherungsschicht gut um das Dreifache verbreitert. Sie trägt drei Verkalkungsschichten, die eine am weitesten distal gelegene befindet sich ungefähr an der Stelle, wo sie normalerweise liegen sollte, d. h. sie liegt so weit unterhalb des ruhenden Knorpels, wie bei normaler Ossifikation. Die zweite, die, wie

die eben erwähnte, mitten in der Wucherungsschicht gelegen ist, ist von letzterer so weit entfernt wie eine normale Wucherungsschicht breit ist. Beide Verkalkungsschichten sind mäßig breit, die an zweiter Stelle erwähnte etwas breiter als die erste, sie sind meist kontinuierlich vorhanden, zeigen aber doch in einzelnen Schnitten kleine Unterbrechungen.

Eine dritte Verkalkungsschicht, die allerdings nicht kontinuierlich verläuft, sondern zahlreiche z. T. breite Unterbrechungen erkennen läßt, liegt an der Knorpelknochengrenze. Letztere verläuft sehr unregelmäßig, indem an den Stellen, an denen die Verkalkung fehlt, die Einschmelzung sehr tief in die Wucherungszone einschneidet und hier und da bis an die zweite Verkalkungsschicht heranreicht. An den Abschnitten, wo die Verkalkung vorhanden ist, springt die Wucherungszone in Form von Knorpelzungen in die Markhöhle vor. Die aus der Wucherungszone hervorgehenden Knochenbalken sind spärlich und dünn, auch stehen sie nicht so regelmäßig wie in der Norm. Auch hier zeigt das Mark eine beträchtliche Zellarmut, und verhältnismäßig wenig Gefäße. An den tiefer gelegenen Knochenbalken, die ebenfalls dünn sind, bemerkt man in Howshipschen Lakunen mäßig reichliche Ostoklasten.

Am oberen Ende der Ulna und des Radius finden sich im Bereich der endochondralen Ossifikation keine Veränderungen. Die neugebildeten Knochenbalken sind verhältnismäßig spärlich und dünn. Ostoklasten werden nicht in besonderer Menge gefunden. Die Knochenrinde der in Rede stehenden beiden Knochen zeigt die gleichen Veränderungen wie die Humerusdiaphyse.

Am unteren Ende des Radius finden sich im Bereich der endochondralen Ossifikation Veränderungen, die den am oberen Humerusende beschriebenen sehr ähnlich sind. Es lassen sich hier in der stark verbreiterten Wucherungsschicht aber nur zwei provisorische Verkalkungszonen im Knorpel bzw. an der Knorpelknochengrenze nachweisen, welch letztere sehr unregelmäßig verläuft. In dem zwischen den beiden Verkalkungszonen liegenden Abschnitt der Wucherungsschicht ist stellenweise von dem Mark her gefäßreiches Bindegewebe, in dessen Maschen hier und da noch abgeblaßte Knorpelzellen eingestreut sind, eingedrungen. Beide Verkalkungsschichten, besonders aber die im Knorpel gelegene, sind sehr dicht und verhältnismäßig breit. Die Knochenbälkchen in der subchondralen Zone sind nicht wesentlich an Zahl vermindert, aber ziemlich dünn, das Mark hier wenig zellreich, vom Charakter des Gerüstmarkes. Hier und da finden sich kleine Blutaustritte und Pigmentkörner. Am unteren Ende der Ulna lassen sich im allgemeinen dieselben Veränderungen nachweisen, wie an dem entsprechenden Ende des Radius. Nur ist es hier im Bereich der an der Knorpelknochengrenze gelegenen Verkalkungszone stellenweise zu einer Trennung der Epiphyse von der Diaphyse gekommen. Man bemerkt an solchen Stellen einen schmalen, mit abgeblaßten roten Blutkörperchen und geronnenen Massen erfüllten Spalt. In den benachbarten Markräumen finden sich die gleichen Massen. Dabei sind die im Bereich der Spalten und in ihrer Nachbarschaft gelegenen zungenförmig in die Markhöhle hineinragenden Knorpelzellensäulen und die dünnen Knochenbälkchen deutlich aus ihrer normalen, der Längsachse des Knochens parallelen Richtung verworfen. Zu ausgedehnteren Blutungen ist es aber

nicht gekommen, insbesondere fehlen ausgedehnte subperiostale Blutungen völlig. An den in den unteren Epiphysen der zuletzt besprochenen Knochen enthaltenen Knochenkernen lassen sich Veränderungen nur insofern nachweisen, als hier die Verkalkungszone unregelmäßig verläuft, stellenweise kleine Defekte aufweist, hier und da verdoppelt ist und an manchen Stellen unverkalkte Reste der Wucherungszone in die Markhöhle, die nicht besonders viele Knochenbälkchen enthält, verlagert sind.

An den Handwurzelknochen sind außer einer ziemlich beträchtlichen Rarefikation der Knochenbalken keine Veränderungen nachzuweisen. Ebenso an den meisten Metakarpalknochen und den Phalangen. Nur an einzelnen Schnitten findet sich eine mäßige Verbreiterung der Verkalkungszone und stellenweise eine Verdoppelung der letzteren. Kalkloses Knochengewebe findet sich an den Knochen der oberen Extremitäten nirgends.

Am Becken bemerkt man nur eine beträchliche Rarefikation der Knochensubstanz. Man begegnet ziemlich zahlreichen Ostoklasten, sehr spärlichen Osteoblasten. Das Mark ist zellarm, aber reich an Fettzellen.

An dem in der oberen Epiphyse des Femur gelegenen Knochenkern finden sich dieselben Veränderungen wie bei Fall 1.

Die Wucherungszone an der oberen Epiphyse ist sowohl in ihrem dem Kopfabschnitt entsprechenden Teile, als auch in dem dem Trochanter zugehörigen Abschnitt stark verbreitert und schneidet am Kopfteil geradlinig mit einer sehr stark verbreiterten und sehr dichten Verkalkungszone gegen die Markhöhle ab, während am Trochanterabschnitt die Einschmelzungszone, die ebenfalls eine dichte Verkalkungsschicht trägt, einen wellenförmigen Verlauf erkennen läßt. Am Kopfteil bemerkt man außer der an der Knorpelknochengrenze gelegenen Verkalkungsschicht noch eine zweite wenig dichte, aber nahezu kontinuierliche Verkalkungsschicht, die dicht unter der Schicht des ruhenden Knorpels in der Wucherungsschicht gelegen ist. Die Wucherungsschicht setzt sich scharf gegen den ruhenden Knorpel ab.

Hinsichtlich der Knochenbalken und der Corticalis gilt das, was oben über den Humerus und die Vorderarmknochen gesagt wurde. An der Knorpelknochengrenze der unteren Femurdiaphyse finden sich, abgesehen von einer Verbreiterung der Wucherungsschicht und einer sehr dichten Beschaffenheit der Verkalkungszone im wesentlichen dieselben Veränderungen wie bei Fall 1, nur sind hier noch spärliche Knochenbalken vorhanden. An den Epiphysengrenzen der Tibia und Fibula finden sich im allgemeinen die gleichen Veränderungen wie an den Vorderarmknochen, so daß man bei ihrer Beschreibung nur das wiederholen müßte, was über letztere gesagt worden ist. Das gleiche gilt für die Metatarsalknochen und Phalangen der Zehen.

Hund 3.

Schädeldach von gleicher Dicke wie bei Hund 2. Knochensubstanz blutreich. Außen- und Innentafel glatt. Diploe ziemlich reichlich, blutreich. An der Schädelbasis keine Abnormitäten. Die hier befindlichen Knorpelfugen von gewöhnlicher Breite, die Knorpelknochengrenze verläuft geradlinig. Ober- und Unterkiefer nicht aufgetrieben, an der Außenfläche

gerötet. Zähne in gehöriger Weise vorhanden, fest, Schmelz glatt und glänzend. Gaumen- und Nasenbeine dünn, ohne Auflagerungen.

Wirbelsäule nicht verkrümmt. Die Wirbelkörper lassen sich etwas leichter als beim Kontrollhund schneiden. Ihre Spongiosa mäßig dicht, das Mark blaßrot gefärbt.

An Skapula und Becken keine Veränderungen.

Die Rippen zeigen an den Knorpelknochengrenzen eine mäßige Auftreibung, die geringer ist als bei Hund 1 und 2. Die Wucherungszone etwas verbreitert, sie schneidet geradlinig gegen das stark gerötete Mark der Diaphyse ab. Letztere dünn, leicht biegbar. Humerus nicht verbogen. Der Kopf ist plump. Knochenkern in der oberen Diaphyse groß, scharf umschrieben. Intermediärknorpel stark vorquellend, verbreitert. Gegen das rote Diaphysenmark schneidet er mit einer unregelmäßig zackigen, mäßig breiten, gelbweißen Linie ab, die stellenweise Defekte aufweist. Im Intermediärknorpel nahe dem Knochenkern eine zweite feine, weiße Linie. Die subchondrale Spongiosa nicht besonders dicht. Humerusdiaphyse fest, ihre Rinde dünn. Mark rot. An der unteren Epiphyse keine Veränderungen.

Radius und Ulna ohne Verbiegungen. Ihre Diaphysen fest, Rinde ebenfalls dünn. An den oberen Epiphysen keine Veränderungen. An den unteren der Knochenkern scharf umschrieben. Die Wucherungszone des Intermediärknorpels ist stark verbreitert und beträchtlich vorquellend. Die Knorpelknochengrenze verläuft unregelmäßig zackig, an ihr eine ziemlich breite Verkalkungslinie, die kleine Defekte aufweist. Auch hier ist nahe dem Knochenkern in der Wucherungszone eine zweite feine Verkalkungslinie zu erkennen.

Femur zeigt normale Konfiguration. An den Epiphysen sind mit Ausnahme einer geringfügigen Verbreiterung der Verkalkungslinie und der Wucherungszone keine Abnormitäten zu bemerken. An der oberen Epiphyse der Tibia ist die Wucherungsschicht verbreitert, die Knorpelknochengrenze schneidet annähernd geradlinig gegen das Mark ab. An den unteren Epiphysen der Tibia und Fibula sind die Intermediärknorpel stark verbreitert, die Knopelknochengrenzen unregelmäßig zackig und durch eine ziemlich breite, stellenweise kleine Defekte aufweisende Verkalkungslinie von dem roten Mark der Diaphysen abgesetzt.

An den Metakarpen bzw. Metatarsen und den Phalangen sind Veränderungen nicht nachweisbar.

Mikroskopischer Befund.

Oberes Femurende. Wucherungsschicht normal, Verkalkung normal, aber etwas breit, Einschmelzung erfolgt regelmäßig. In den primären Markräumen sind die Gefäße stark gefüllt. Die Knochenbälkchen sind spärlich, dünn, etwas unregelmäßig gestellt, erst 2 mm unterhalb der Knorpelknochengrenze finden sich annähernd normal dicke und regelmäßig angeordnete Bälkchen. Rinde ist dünn, mit weiten Haversischen Räumen und zahlreichen Ostoklasten.

Mark enthält wenig spezifische Markzellen, gleicht dem Gerüstmark. Der Knochenkern ist regelmäßig umgrenzt, an seiner distalen Umgrenzung

erfolgt die Einschmelzung regelmäßig, an der übrigen Peripherie fehlt stellenweise die präparatorische Verkalkung an der Knorpelmarkgrenze, dafür findet sich dann aber eine in die Wucherungsschicht verlagerte Verkalkungsschicht. Die Gefäße dringen unregelmäßig in die Wucherungsschicht ein und verlaufen z. T. auch schräg in ihr, hier und da sind durch derartige abnorm verlaufende Gefäße Teile der Wucherungsschicht abgetrennt und ins Mark verlagert. In den subchondralen Schichten ist das Mark mäßig zellreich und besitzt weniger Gefäße als in der Norm, hier und da liegen kleine frische und ältere Blutaustritte. Die Knochenbälkchen in den subchondralen Schichten sind spärlich und dünn, mit ziemlich reichlichen Ostoklasten besetzt. Kalklose Auflagerungen finden sich nicht, Osteoblasten sind sehr spärlich. In den zentralen Abschnitten ist die Zahl der Bälkchen ebenfalls bedeutend reduziert, das Mark ist hier lymphoid.

Unteres Femurende. Knorpelknochengrenze zwischen Epi- und Diaphyse zeigt den charakteristischen, bogenförmigen, stark konvex in die Diaphyse hinein vorspringenden Verlauf, erscheint geradlinig. Nur an den mittleren, den am meisten in die Diaphyse vorspringenden Abschnitten entsprechend, ist die Wucherungszone normal breit, besitzt eine kontinuierliche, etwas kompakte Verkalkungsschicht, die nahezu geradlinig gegen das Mark abschneidet, die verkalkten Pfeiler der bei der Einschmelzung stehen bleibenden Knorpelgrundsubstanz, an denen in der Norm die Anbildung von junger Knochensubstanz stattfindet, fehlen entweder vollständig, oder sind nur in Form ganz kurzer stummelförmiger Reste vorhanden, nur nach den seitlichen Abschnitten zu, da wo die bogenförmig ins Mark vorspringende Knorpelknochengrenze gegen die Kondylen abbiegt, sind sie etwas stärker ausgebildet. An den mittleren Abschnitten fehlen die aus den verkalkten Knorpelpfeilern hervorgehenden Knochenbälkchen nahezu vollständig, in Serienschnitten konnte nur ein spärlicher Rest eines solchen aufgefunden werden. Gefäße sind hier in geringerer Zahl als in der Norm vorhanden, die nachweisbaren sind stark gefüllt. An den den Kondylen entsprechenden Abschnitten der Knorpelknochengrenze ist die Wucherungszone um das Dreifache verbreitert, die Verbreiterung erfolgt von den mittleren Abschnitten aus ganz allmählich gegen die seitlichen zu und ist an der medialen Seite etwas stärker als an der lateralen. Die Wucherungszone schneidet scharf gegen das Mark ab und besitzt eine sehr breite Verkalkungsschicht. An der medialen Seite erreicht die Verkalkungsschicht nicht die freie Grenze zwischen Mark und Wucherungsschicht, sondern hört etwa an der Grenze zwischen mittlerem und distalem Drittel der letzteren auf, dagegen zeigt sich an der freien Grenze von Mark und Wucherungsschicht eine zweite sehr schmale Verkalkungsschicht. An der lateralen Seite gehen aus der Verkalkungsschicht genau wie in der Norm durch einwuchernde Gefäße regelmäßig gestellte, aber sehr dünne und sehr lange, an Zahl der Norm entsprechende Bälkchen hervor, die aber teils nur aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehen, und teils nur ganz dünne Schichten neugebildeten Knochens tragen. Sie werden auch nach der Diaphyse zu kaum dicker und endigen etwa 1 mm von der Knorpelknochengrenze entfernt, ohne sich in dickere Knochenblälkchen zu verlängern. An der medialen Seite schneidet die an der Knorpelmark-

grenze gelegene Verkalkungsschicht nahezu geradlinig ab, d. h. es werden hier, da Gefäße fehlen, keine Pfeiler verkalkter Grundsubstanz gebildet, die zur Anlagerung junger Knochensubstanz dienen könnten. Es liegt demnach unterhalb der Verkalkungsschicht eine Zone, die frei von Knochen- bzw. verkalkten Knorpelbälkchen ist. In ihr bemerkt man aber schmale, aus unverkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehende Bälkchen, die parallel zur Längsachse des Knochens gerade ebenso verlaufen wie unter normalen Verhältnissen die jüngsten endochondral angelegten Knochenbälkchen. Diese unverkalkten Knochenpfeiler, zwischen denen Gefäßschlingen verlaufen, gehen etwa $1/2$ mm von der Knorpelmarkgrenze entfernt in gut verkalkte Bälkchen über, die im Zentrum aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz, an der Peripherie aus schmalen Schichten von verkalkter Knochensubstanz bestehen. In den tieferen Abschnitten der Diaphyse sind die Bälkchen an Zahl vermindert, schmal und unregelmäßig knorrig. Das Mark zeigt auch hier den Charakter des Gerüstmarkes mit zahlreichen prall gefüllten Gefäßen. Blutungen sind nirgends nachzuweisen. Die Rinde in den subchondralen Schichten ist sehr dünn, von weiten, aber nicht besonders zahlreichen Haversischen Räumen durchsetzt. Nur sehr spärliche Osteoblasten finden sich an den Knochenbälkchen, dagegen sind Ostoklasten sowohl im Bereich der primären Markräume, als auch an den in den tieferen Schichten der Diaphyse gelegenen Knochenbälkchen reichlicher als in der Norm nachzuweisen.

Die Rinde in der Mitte der Diaphyse ist nicht so dünn wie bei Fall 2, aber dünner als normal, sie zeigt weite Resorptionsräume mit zahlreichen Ostoklasten, hier und da auch mäßig zahlreiche perforierende Kanäle, das Mark in den Haversischen Räumen zeigt ebenfalls den Charakter des Gerüstmarkes. Kalklose Säume sind nirgends nachzuweisen. Im unteren Knochenkern finden sich nur spärliche, schmale Bälkchen. Nach der Diaphyse zu ist seine Grenze scharf und die Einschmelzung regelmäßig, nach den Seiten und nach der freien Oberfläche zu finden sich in der präparatorischen Wucherungszone und hinsichtlich der Verkalkungsverhältnisse genau dieselben Veränderungen wie sie am Knochenkern der oberen Epiphyse beschrieben wurden, nur ist hier die Wucherungszone etwas breiter und die Verkalkung etwas unregelmäßiger.

Tibia: Knochenkern am oberen Ende zeigt genau die gleichen Veränderungen wie sie an den Knochenkernen des Femur beschrieben wurden.

Die Knorpelknochengrenze zwischen oberer Epiphyse und Diaphyse verläuft normal, die Wucherungsschicht ist verbreitert, die Verkalkungszone in der ganzen Ausdehnung kontinuierlich vorhanden, etwas dicker und breiter als normal. Die Zahl der bei der Einschmelzung des verkalkten Knorpels gebildeten Pfeiler von verkalkter Knorpelgrundsubstanz ist sehr spärlich, an vielen Stellen fehlen längere derartige Pfeiler vollständig und dementsprechend auch die aus ihnen hervorgehenden Knochenbälkchen, an anderen Stellen der Knorpelknochengrenze liegen nur kurze stummelförmige Reste von derartigen Pfeilern, an anderen Stellen fehlen auch diese, und die Verkalkungszone schneidet dann geradlinig oder mit kleinen Zacken versehen gegen das Diaphysenmark ab. In der Nähe der Knorpelknochengrenze finden sich nur sehr spärliche, aber prall gefüllte Gefäße, in deren Umgebung sich hier und da ältere und frische,

aber sehr wenig ausgedehnte Blutungen finden. Das Mark ist sehr zellarm und mäßig reich an feinen miteinander anastomisierenden Fasern. In den tieferen Schichten der Diaphyse an ihrem oberen Ende ziemlich wenig unregelmäßig geformte und gestellte Knochenbälkchen, an deren Oberfläche sehr zahlreiche Ostoklasten und Howshipsche Lakunen nachweisbar sind.

Knochenkern in der unteren Epiphyse wie der obere, doch ist hier besonders bemerkenswert, daß die Zone des unverkalkten, von feinen Gefäßen durchwucherten Knorpels bedeutend breiter ist, daß sich deutliche Degenerationserscheinungen an den stehengebliebenen Knorpelabschnitten, und zwar an der Grundsubstanz sowohl, als auch an den Zellen nachweisen lassen, und daß sich hier stellenweise ein von feinen, prall gefüllten Gefäßen durchzogenes Netzwerk von verkalkter Knorpelgrundsubstanz findet, das unter normalen Verhältnissen hier befindliche Balkenwerk aus Knochensubstanz ersetzt. Die Zahl der Knochenbalken ist gering, sie sind schmal und von sehr zahlreichen Ostoklasten angenagt.

Die Knorpelknochengrenze an der unteren Epiphyse der Tibia verläuft außerordentlich unregelmäßig, indem die Wucherungszone des Knorpels in Form größerer und kleinerer Zacken in die Markhöhle der Diaphyse vorspringt. Es beruht dies auf einer unregelmäßigen Verbreiterung derselben, bzw. auf einer unregelmäßigen Einschmelzung des gewucherten Knorpels. Nur an den peripheren Abschnitten ist die Wucherungszone nicht verbreitert und zwar in Form eines etwa 2 mm breiten, die ganze Zirkumferenz des unteren Tibiaendes umgreifenden Ringes. Hier finden sich nur geringe Abweichungen von der Norm, die darin bestehen, daß hier und da die Verkalkungsschicht geradlinig gegen das Mark abschneidet, daß also die bei der Einschmelzung stehen bleibenden Pfeiler von Knorpelgrundsubstanz zeitig unter dem Einfluß sehr zahlreich vorhandener Ostoklasten der Resorption anheimfallen. Da, wo Pfeiler stehen geblieben sind, sind sie kurz und fast ohne Bekleidung von Knochensubstanz, was darauf zurückzuführen ist, daß Osteoblasten außerordentlich spärlich vorhanden sind. Nach den mittleren Abschnitten zu werden die Pfeiler allmählich länger. In diesen Abschnitten springt die Wucherungszone in Form eines 3 mm hohen Kegels, dessen Basis epiphysenwärts gerichtet und dessen Spitze abgestumpft ist, in den Markraum vor.

Die Seitenflächen des Kegels sind treppenförmig gestaltet, hier findet nahe der Basis noch eine Einschmelzung des verkalkten Knorpels unter Bildung langer Pfeiler von verkalkter Knorpelgrundsubstanz statt, nach der Spitze zu werden von den seitlichen Flächen verkalkte Pfeiler nicht mehr gebildet, es fehlt hier die präparatorische Verkalkung, die Gefäße dringen hier unter Bildung flacher Gruben unregelmäßig in den Knorpel ein, wobei mitunter Inseln gewucherten, aber unverkalkten Knorpels aus dem Verband der Wucherungszone ausgelöst werden.

Der in Rede stehende Kegel von gewuchertem Knorpel zeigt drei ihn durchschneidende Verkalkungszonen, die eine dem Intermediärknorpel benachbarte liegt in gleicher Höhe wie die Verkalkungsschicht; die sich an der ringförmigen, peripheren Zone befindet, an der, wie erwähnt, die Einschmelzung in normaler Weise vor sich geht, sie liegt also an der Stelle, wo sie gelegen haben würde, wenn die endochondrale Verknöcherung

in den mittleren Abschnitten keine Störung erfahren hätte. Die zweite durchschneidet die stumpfe Spitze des Kegels und liegt dort, wo an den seitlichen Flächen des Kegels die Bildung von Pfeilern verkalkter Knorpelgrundsubstanz aufhört, die dritte, allerdings recht mangelhaft angelegt, findet sich an der stumpfen Spitze des Kegels, wo nur da Pfeiler verkalkter Grundsubstanz mit dazwischen liegenden primären Markräumen vorhanden sind. An anderen, der Verkalkung entbehrenden Stellen wuchern die von Markgewebe umkleideten Gefäßschlingen unregelmäßig in den gewucherten Knorpel ein und bewirken darin die Bildung von unregelmäßig geformten kleinen buchtigen Hohlräumen, die stellenweise bis zur zweiten Verkalkungsschicht reichen. An der stumpfen Spitze des Kegels kommt es nicht zur Bildung von längeren Knochenbälkchen, hier finden sich nur ganz vereinzelte, quer verlaufende, gut verkalkte, etwas dickere Balken, die offenbar bereits vor längerer Zeit gebildet wurden. An den vorhandenen Knochenbalken liegen außerordentlich zahlreiche Ostoklasten, besonders auch an der Verkalkungszone, die an der stumpfen Spitze des Kegels sich befindet. Das Mark ist zellarm und mäßig fasernreich, mit zahlreichen, prallgefüllten Gefäßen. Die Rinde in der Diaphysenmitte ist mäßig verdünnt, von weiten Haversischen Räumen durchzogen. Die Knochensubstanz überall gut verkalkt, nirgends osteoide Säume, aber sehr zahlreiche Ostoklasten.

Fibula zeigt an ihrem oberen und unteren Ende genau dieselben Veränderungen wie die Tibia, nur in etwas geringerem Maße. An der Rinde sind die Veränderungen geringer als an der Tibia.

Talus zeigt eine wenig dichte Spongiosa, die Bälkchen sind sehr dünn und ziemlich reichlich mit Ostoklasten besetzt, Osteoblasten fehlen. Am distalen Ende ist die Wucherungszone des Knorpels verbreitert, die Einschmelzung unregelmäßig, die Verkalkungszone fehlt stellenweise, und hier dringen Gefäßschlingen tiefer in den Knorpel ein, man trifft im Mark nahe der Knorpelknochengrenze hier und da ein Netzwerk von verkalkter Knorpelgrundsubstanz neben einer solchen von unverkalktem Knorpel.

An den Metatarsen und den Phalangen sind, abgesehen von einer mäßigen Verminderung der Knochenbälkchen und einer Porosierung der Knochenrinde, nur an den distalen Enden geringfügige Störungen der endochondralen Ossifikation, wie sie beim Talus vermerkt wurden, nachweisbar. Kalklose Auflagerungen fehlen auch hier. Das Mark ist zellarm und gefäßreich, besteht aus feinen Fasern.

Becken läßt an den Knorpelfugen keine Veränderungen erkennen, die Knochenbälkchen auch sehr spärlich, die Knochenrinde sehr dünn.

An den Wirbeln treten, abgesehen davon, daß sie arm an Spongiosa und die Bälkchen sehr schmal und dünn sind, und daß das Mark den Charakter des Gerüstmarkes zeigt, keine Veränderungen hervor.

Skapula läßt nur eine Verminderung der Knochensubstanz erkennen. Die endochondrale Verknöcherung an der Pfanne verläuft im allgemeinen normal.

Rippen: Trotz der makroskopisch sichtbaren Auftreibungen an der Knorpelknochengrenze finden sich keine stärkeren Veränderungen im Bereich der endochondralen Ossifikation. Die Wucherungszone ist etwas verbreitert, die Verkalkungszone ist überall kontinuierlich vorhanden, nur

etwas dichter und kompakter als normal, sie schneidet in leicht zackiger Form gegen das Mark ab, zahlreichere und längere Pfeiler verkalkter, mit junger Knochensubstanz überkleideter Knorpelgrundsubstanz sind nicht vorhanden, sondern nur kurze knorrige und stummelförmige Zacken; es fehlen infolgedessen dicht unterhalb der Knorpelknochengrenze Knochenbälkchen vollständig, in den etwas tiefer gelegenen Abschnitten der Diaphyse sind sie nur spärlich und unregelmäßig geformt und gestellt vorhanden. Das Mark ist sehr arm an spezifischen Zellen, besteht aus einem feinen Faserwerk, in dem sehr zahlreiche Kapillaren verlaufen. Die Rinde der Rippen dünn und von großen Poren durchsetzt, in ihr zahlreiche Resorptionserscheinungen (Ostoklasten und perforierende Kanäle). Nirgends Blutungen.

Humerus: Knochenkern in der oberen Epiphyse scharf umschrieben mit normaler Wucherungszone. Die Verkalkungszone hier und da defekt, stellenweise aber auch dichter und verbreitert. Die Einschmelzung erfolgt im allgemeinen regelmäßig, nur an den kalklosen Stellen dringen die Gefäßschlingen etwas tiefer in den Knorpel ein, hier kommt es auch zur Bildung von Pfeilern unverkalkter Knorpelgrundsubstanz, während an den Stellen stärkerer Verkalkung bei der Einschmelzung Netzwerke von verkalkter Knorpelgrundsubstanz gebildet werden. Die Spongiosabalken sind wenig zahlreich mit zahlreichen Ostoklasten besetzt.

An der Grenze zwischen Epi- und Diaphyse ist die Wucherungszone des Knorpels an demjenigen Abschnitt, der dem Kopfe des Humerus entspricht, also in ihrem medialen Abschnitt, außerordentlich stark — etwa um das Vierfache verbreitert. An den lateralen Abschnitten verläuft die endochondrale Ossifikation, abgesehen davon, daß nur wenig Knochen- bzw. Knochenbälkchen an der Verkalkungszone gebildet werden, normal. An den Stellen, wo die Wucherungszone stark verbreitert ist, finden sich meist zwei Verkalkungszonen, von denen die eine proximal gelegene, in gleicher Höhe mit derjenigen gelegen ist, die sich an den Stellen mit normaler Ossifikation findet, die andere schneidet an der Grenze zwischen unterem und mittlerem Drittel der verbreiterten Schicht mitten durch die Wucherungszone hindurch, an einigen wenigen Stellen bemerkt man endlich noch eine Andeutung einer an der Knorpelmarkgrenze gelegenen Verkalkungsschicht. An der letzterwähnten Grenze erfolgt die Einschmelzung sehr unregelmäßig, indem Gefäßschlingen verschieden tief in ungleichmäßigen Abständen und nicht immer der Längsachse des Knochens parallel in den Knorpel wuchern, manche Gefäßschlingen dringen bis zu der zweiten Verkalkungsschicht vor und bringen sie, indem sie büschelförmig in sie eindringen, oft auf große Strecken zur Einschmelzung, wobei aber dichte Netzwerke von verkalkter Knorpelgrundsubstanz entstehen. An der Knorpelmarkgrenze werden verkalkte Knorpel- oder Knochenbalken nicht gebildet, dagegen findet man Pfeiler von unverkalkter Knorpelgrundsubstanz und auch in Degeneration begriffene Inseln, die bei der unregelmäßigen Einschmelzung aus dem Verbande der Wucherungszone durch schräg oder quer einwuchernde Gefäße ausgelöst worden sind.

Das Mark ist an der Epiphysen-Diaphysengrenze zellarm und reich an dünnen feinen Fasern und prall gefüllten Gefäßen. Nirgends Blutungen.

Rinde dünn und porotisch, mit reichlichen Ostoklasten und mäßig zahlreichen perforierenden Kanälen.

An der unteren Epiphyse des Humerus keine Veränderungen, ebenso an der oberen Radius- und Ulnaepiphyse und den zugehörigen Intermediärknorpeln. An der unteren Epiphyse des Radius und der Ulna sind im allgemeinen die gleichen Veränderungen nachweisbar, wie sie an dem unteren Tibia- und Fibulaende beschrieben wurden. Das gleiche gilt von den Handwurzelknochen und den Metakarpen und Phalangen.

Überblicken wir die bei den makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen festgestellten Veränderungen, so ergibt sich, daß durch die Fütterung mit phosphorarmer Nahrung das Knochenwachstum im gesamten Skelett im Sinne einer verminderten Bildung von Knochensubstanz beeinflußt wird. Es zeigt sich dies sowohl an der kompakten Substanz und an der Spongiosa, als auch im Bereich der endochondralen Ossifikation. Ein Wachstumsstillstand ist allerdings nicht eingetreten, da sich, wie ein Vergleich der bei den drei Versuchshunden an den einzelnen Knochen genommenen Maße mit denjenigen, die an dem bei Beginn des Versuches getöteten Hunde (s. Tabelle) festgestellt wurden, eine Verlängerung, die je nach der Wachstumsenergie der einzelnen Knochen verschieden hochgradig ist, eingestellt hat.

	Kontrollhund	Versuchshund		
	cm	I	II	III
Länge des Schädels von der Nasenspitze bis Okziput	8,7	9,3	10,2	11
Humerus	5,1	6,9	7,1	7,5
Vorderarm	6,0	8,0	8,1	9,0
Femur	5,2	7,0	7,1	8,2
Tibia	4,6	7,0	7,2	8,3
Länge der Skapula	5,2	5,5	6,5	6,8

Da leider ein erst am Ende des Versuches getöteter, in normaler Weise gefütterter Vergleichshund nicht zur Verfügung steht, so läßt sich keine sichere Angabe darüber machen, ob und inwieweit das Längenwachstum der einzelnen Knochen gegenüber der Norm zurückgeblieben ist. Der Umstand, daß sich an den am raschesten wachsenden Knochen im Bereich der endochondralen Ossifikation, durch die ja das Längenwachstum zustande kommt, nicht unbedeutende Veränderungen fanden, macht es aber im hohen Grade wahrscheinlich, daß ein normales Wachstum nicht stattgefunden hat. Es geht dies übrigens auch aus der an den lebenden Hunden gemachten

Beobachtungen mit Sicherheit hervor, denn es wird in den Versuchsberichten ausdrücklich hervorgehoben, daß die Versuchstiere im Wachstum zurückgeblieben seien.

Was nun die Veränderungen im einzelnen anlangt, so tritt die Verminderung der Knochensubstanz an den Schädel- und Gesichtsknochen am wenigsten deutlich hervor. Die Kompakta ist bei den drei Versuchshunden von annähernd gleicher Dicke, die auch nicht wesentlich von der beim Kontrollhund festgestellten abweicht. Die Spongiosa ist allerdings spärlicher als bei letzterem und auch spärlicher als unter normalen Verhältnissen, wie sich bei dem Vergleich mit den Schädelknochen eines Terriers ergab, der ungefähr gleichaltrig mit dem an dritter Stelle aufgeführten Versuchshunde war. Dabei waren allerdings die Spongiosabälkchen dünner als bei diesem und bei dem Kontrollhund. Das Mark zeigte meist den Charakter des normalen Lymphmarkes, nur hier und da fand sich ein Schwund der spezifischen Zellen, wodurch das Mark hier und da, und zwar besonders in den peripheren Abschnitten den Charakter des Gerüstmarkes annahm.

Am Gebiß ließen sich, was besonders bemerkenswert erscheint, keine Veränderungen nachweisen, allerdings hat eine mikroskopische Untersuchung desselben nicht stattgefunden, aber da die Zähne ein vollständig normales Aussehen zeigten und auch an den Zahnalveolen keine Veränderungen, insbesondere keine Blutungen nachweisbar waren, erschien eine solche überflüssig.

Hervorzuheben ist endlich noch, daß an keinem der untersuchten Schädelknochen periostale Wucherungen oder Auflagerungen von kalkloser Knochensubstanz nachweisbar waren.

An den Rumpf- und Extremitätenknochen war die Kompakta durchweg mäßig porotisch, die geringste Porose ließ der erste Hund, die stärkste der zweite Hund erkennen; es ging also die Stärke der Porose nicht parallel der Versuchsdauer, sondern sie scheint, wenn wir berücksichtigen, daß Hund 2 im Wachstum und in seinem Ernährungszustand am stärksten durch die Versuchsanordnung beeinträchtigt war, mehr von dem allgemeinen Ernährungszustand abzuhängen. Vielleicht kann es sich aber auch um eine invidueIle Variation handeln, da ja Hunde gleichen Wurfes nicht immer gleich entwickelte Knochen aufweisen.

Periostale Auflagerungen oder kalklose Säume in einer die normalen Verhältnisse übersteigenden Dicken- und Flächenausdehnung konnten an den in Rede stehenden Knochen nicht nachgewiesen werden.

An der in den epiphysären Enden der langsam wachsenden Knochen gelegenen Spongiosa tritt überall eine Verminderung der sie aufbauenden Bälkchen hervor, die außerdem dünner als in der Norm sind. Die Verminderung ist bei sämtlichen drei Hunden ungefähr gleich stark. An den schnell wachsenden Knochenenden ist die Reduktion der Spongiosa hinsichtlich ihrer Zahl und Dicke viel beträchtlicher, als an den langsam wachsenden, die höchsten Grade erreicht sie bei Hund 2 und 3, bei denen in den subchondralen Zonen stellenweise keine Knochenbalken mehr gefunden werden.

An den im Bereich der schnell wachsenden Knochenenden gelegenen spärlichen Knochenbalken tritt aber weiterhin noch eine wesentliche Abweichung in ihrer Form und Anordnung hervor. Während unter normalen Verhältnissen die unterhalb der Knorpelknochengrenze liegenden, bei der Einschmelzung des Knorpels gebildeten, ziemlich langen und schlanken Knochenbalken parallel zur Längsachse des Knochens verlaufen, in annähernd regelmäßigen Abständen voneinander liegen und durch mehr oder minder zahlreiche Querbälkchen miteinander verbunden sind, finden wir bei unseren Versuchshunden an den schnell wachsenden Knochenenden nur kurze und dünne, häufig eigentümlich knorrig aussehende Stümpfe von Knochenbalken, die eine regelmäßige Anordnung meist vermissen lassen.

Sowohl in den weiten Haversischen Räumen der Kompakta als auch zwischen den Spongiosabalken ist das lymphoide Mark meist verschwunden, an seiner Stelle findet sich ein aus feinen Fasern bestehendes Gewebe, das nur spärliche Spindelzellen und nur spärliche spezifische Knochenmarkzellen enthält und dem bei der Barlowschen Krankheit auftretenden Gerüstmark gleicht. Hier und da finden sich in diesem Gewebe kleine frische und ältere Blutaustritte, die aber nirgends so zahlreich und umfänglich wie bei der Barlowschen Krankheit sind. Nur im Mittelstück der Diaphysen und an denjenigen endochondral wachsenden Knochenenden, an denen stärkere Störungen der endochondralen Ossifikation nicht vorhanden sind, findet sich Lymphmark, mit Ausnahme von Fall 2, wo das Lymphmark stellenweise durch Fettmark ersetzt war, was wohl auf die Kachexie, die bei diesem Tiere während des Lebens beobachtet wurde, zu beziehen ist.

Im Bereich der endochondralen Ossifikation waren bei sämtlichen drei Hunden Veränderungen nachzuweisen, die allerdings nicht an allen endochondral wachsenden Knochenenden gefunden wurden, sondern sich wie auch bei anderen, das wachsende Skelett betreffenden

Erkrankungen auf diejenigen Knochenenden beschränkten, welche eine stärkere Wachstumsenergie besitzen. Entsprechend der verschiedenen Wachstumsenergie der einzelnen Knochen war die Knorpelstörung an denjenigen Abschnitten, wo sie überhaupt vorhanden war, in verschiedenem Grade nachweisbar.

Im allgemeinen war die Störung der endochondralen Ossifikation dadurch charakterisiert, daß die Knorpelwucherungszone mehr oder minder stark verbreitert war, daß die Einschmelzung von seiten der Markgefäße unregelmäßig erfolgte, und daß die präparatorische Verkalkungszone beträchliche Abweichungen von der Norm aufwies, und zwar in der Weise, daß sie an der Knorpelgrenze vielfach Defekte erkennen ließ, und daß inmitten der Wucherungszone eine oder zwei, selten drei Verkalkungszonen auftraten, die entweder kontinuierlich die ganze Breite der Wucherungszone durchzogen oder mehr oder minder breite Unterbrechungen zeigten. Dabei waren die in die Wucherungszone verlagerten Verkalkungszonen annähernd gleichweit voneinander entfernt, verhielten sich also genau so wie bei einer heilenden Rachitis, bei der mehrfache Rezidive aufgetreten sind. Eine stärkere Vaskularisation der Wucherungszone, wie man sie bei Rachitis findet, war im allgemeinen nicht nachzuweisen, wie denn überhaupt der Gefäßgehalt der subchondralen Zonen, aus denen ja die die Einschmelzung des Knorpels besorgenden Gefäße emporsteigen, ein nur sehr mäßiger war. Darauf beruht es, daß in der Einschmelzung des gewucherten Knorpels verschieden hochgradige Unregelmäßigkeiten hervortraten, die sich darin zeigten, daß die vom Mark gegen den Knorpel vordringenden, an Zahl gegen die Norm verminderten Gefäße nicht wie in der Norm in annähernd gleichen Abständen voneinander und in annähernd gleicher Front an die Wucherungszone herantraten, sondern daß an mehr oder minder zahlreichen Stellen überhaupt keine Gefäße in den Knorpel eindrangen, und daß an anderen Stellen die einwuchernden Gefäße verschieden tief sich in die Wucherungszone einsenkten. An einzelnen Knochen, so besonders an einzelnen Rippen, war eine Einschmelzung des gewucherten Knorpels überhaupt nicht mehr nachweisbar, hier lag zwischen der meist geradlinig abschneidenden, verbreiterten Wucherungszone und der Spongiosa ein mehr oder minder breiter Streifen von feinfaserigem, mäßig zellreichem, aber sehr gefäßarmem Bindegewebe, in dem mitunter noch Reste der Wucherungszone in Form von Teilen der Knorpelzellensäulen oder nur als ganz schmale Streifen von in Degeneration begriffener Knorpelgrundsubstanz nachweisbar waren. Bemerkenswert ist ferner, daß dort, wo eine Einschmelzung des Knorpels erfolgte, viel-

fach an die dabei gebildeten Pfeiler von verkalkter Knorpelgrundsubstanz kein Knochengewebe angelagert war. Es fand sich infolgedessen stellenweise eine nur aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehende Spongiosa oder besser gesagt, ein Gitterwerk von verkalktem Knorpel, da die längs gestellten Pfeiler durch kurze, aus verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehende Querstücke miteinander verbunden waren. Es liegen hier Veränderungen vor, wie man sie nicht selten bei Barlowscher Krankheit in den subchondralen Zonen der schnellwachsenden Knochenenden zu Gesicht bekommt. Eine weitere Ähnlichkeit mit den bei dieser Krankheit auftretenden Knochenveränderungen ist, wie bereits oben erwähnt, in der Beschaffenheit des Knochenmarks gegeben, das in Gerüstmark mit spärlichen, aber prall gefüllten Gefäßen umgewandelt ist. In der Umgebung der Gefäße finden sich allerdings nur spärliche kleine, frische oder ältere Blutungen. Im allgemeinen sind letztere bei den Versuchshunden nicht häufiger und ausgedehnter wie bei einer mäßig schweren Rachitis, niemals so ausgedehnt und zahlreich wie bei Barlowscher Krankheit. Subperiostale Blutaustritte waren nirgends nachzuweisen. Der bei Fall 2 an dem unteren Ulnaende gefundene Bluterguß war auf eine Fraktur zu beziehen und hielt sich in sehr engen Grenzen und war sicher nicht ausgedehnter, als bei einer Fraktur, die einen normalen Knochen an der entsprechenden Stelle getroffen hätte.

An den Knochenkernen der Epiphysen fanden sich ebenfalls Störungen der endochondralen Ossifikation, die im allgemeinen geringfügig waren und den gleichen Charakter trugen wie die an den Epiphysen-Diaphysengrenzen gefundenen. Dabei war stets die Störung am proximalen Abschnitt bedeutend stärker als am distalen, eine Erscheinung, der ich bei meinen zahlreichen, am menschlichen Material angestellten Untersuchungen (Rachitis, Syphilis, Morbus Barlow), ebensowenig begegnet bin, wie bei meinen Tierversuchen, z. B. bei kalkarmer Fütterung. Das Mark trug im Bereich derjenigen Stellen, wo die endochondrale Ossifikation gestört war, den Charakter des Gerüstmarkes, in den zentralen und distalen Abschnitten aber war es lymphoid, mit Ausnahme von Fall 2, wo es in Fettmark umgewandelt war.

Wenn hinsichtlich der Schwere der endochondralen Störung und des morphologischen Bildes bei den einzelnen Versuchstieren an den gleichen Knochen Verschiedenheiten hervortraten, so dürfte das einerseits auf die verschiedene Versuchsdauer, andererseits aber darauf zu beziehen sein, daß die Tiere verschieden lebhaft waren und infolgedessen die einzelnen Knochen in verschiedener Weise mechanisch

beanspruchten; es ist ja bekannt, daß das Bild, unter dem sich die rachitische Knorpelstörung zeigt, je nach der mechanischen Beanspruchung, der die verschiedenen Knochen ausgesetzt sind, ein recht verschiedenes sein kann.

Wenn wir uns nunmehr der Pathogenese der einzelnen Veränderungen zuwenden, so kann es nach dem mikroskopischen Befund keinem Zweifel unterliegen, daß die Verminderung der Knochensubstanz, der wir am Skelett unserer Versuchstiere begegnen, auf zwei Momente zurückzuführen ist, und zwar einmal auf eine Verminderung der Apposition und andererseits auf eine Steigerung der Resorption. Erstere wird dadurch erwiesen, daß Anlagerungen junger Knochensubstanz und ebenso Osteoblastenlager nur spärlich nachweisbar sind, letztere dadurch, daß zahlreichere Ostoklasten als in der Norm vorhanden waren.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Osteoporose, der wir bei den Versuchshunden begegnen, durch die gewählte Versuchsanordnung herbeigeführt worden ist. Daß sie etwa durch Kalkmangel, bei dem wir ebenfalls eine Osteoporose eintreten sehen, bedingt ist, ist um deswillen ausgeschlossen, weil ja den Tieren eine hinreichende Menge von Kalksalzen gereicht wurde. Übrigens gleicht die hier vorhandene Osteoporose in morphologischer Hinsicht keineswegs vollständig derjenigen, die sich bei kalkarmer Fütterung entwickelt. Allerdings ist hier wie dort bei Entstehung der Osteoporose eine vermehrte Resorption wesentlich von Bedeutung, ein sehr wesentlicher Unterschied ist aber darin gegeben, daß bei kalkarmer Fütterung die Neubildung von Knochensubstanz bei weitem nicht so stark daniederliegt, als bei der hier gewählten Versuchsanordnung. Bei ersterer wird unter dem Einfluß der Osteoblasten, die den dünnen Knochenbalken vielfach in dichten Lagen anliegen, noch immer ziemlich viel Knochensubstanz gebildet, die freilich entweder gar nicht oder nur unvollkommen verkalkt, da der zur vollständigen Verkalkung notwendige Kalk nicht in genügender Menge zur Verfügung steht. Bei unseren Versuchshunden aber finden wir nur eine sehr geringe Menge von neugebildeter Knochensubstanz, nirgends lassen sich dichtere Osteoblastenlager nachweisen und nirgends finden wir Anlagerungen von neugebildeter Knochensubstanz, die sich in quantitativer Hinsicht auch nur annähernd den bei kalkarmer Fütterung auftretenden vergleichen ließen. Es werden bei unseren Versuchshunden ja vielfach nicht einmal an die bei der Einschmelzung des Knorpels gebildeten Pfeiler von verkalkter Knorpelgrundsubstanz dünne Lagen von Knochensubstanz angelagert.

In dieser mangelhaften Bildung von Knochensubstanz bei reichlich zur Verfügung stehenden Kalksalzen ist ein Beweis gegen die Richtigkeit der von Stöltzner ausgesprochenen Ansicht von der zweifachen Bedeutung der Kalksalze für das Knochenwachstum gegeben, worauf bereits Lipschütz[1]) hingewiesen hat.

Wir können die mangelhafte Ablagerung von Knochensubstanz nur auf eine mangelhafte Tätigkeit der Osteoblasten beziehen und müssen annehmen, daß diese Zellen durch die gewählte Versuchsanordnung in ihrer Funktion schwer beeinträchtigt werden. Daß sie direkt geschädigt werden, läßt sich aus unseren Befunden nicht schließen, eine solche Annahme wäre nur dann zulässig, wenn sich zeigen sollte, daß bei phosphorarm gefütterten Tieren eine Knochenbildung auch dann ausbleibt, wenn sie nachträglich in normaler Weise gefüttert werden.

Über eine derartige Beobachtung berichten Heubner-Durlach. Es handelt sich dabei um einen Hund, der nach einer Periode phosphorarmer Fütterung in normaler Weise ernährt wurde, dabei aber monatelang kein merkliches Wachstum erkennen ließ[2]). Dieser Beobachtung steht freilich eine zweite von denselben Autoren gemachte gegenüber, wo ein phosphorarm gefütterter Hund bei nachträglicher normaler Fütterung zwar auch zuerst etwas langsamer wuchs, bald aber normales Wachstum zeigte. Allerdings besteht in der Fütterung der beiden in Rede stehenden Hunde insofern ein Unterschied, als der an zweiter Stelle genannte während der Periode phosphorarmer Fütterung im Futter Gaunin, also einen Purinkörper erhielt. Ob diese Zulage von Bedeutung für das spätere Wachstum gewesen ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Übrigens läßt der Wachstumsstillstand, der bei dem an erster Stelle erwähnten Hund beobachtet wurde, nicht mit Sicherheit den Schluß zu, daß derselbe von einer durch eine schwere Schädigung der Osteoblasten bedingte mangelhafte Knochenneubildung hervorgerufen wurde. Da das Längenwachstum der Knochen ausschließlich von dem normalen Ablauf der endochondralen Ossifikation abhängig ist, müßte man annehmen, daß bei diesem Tiere während der phosphorarmen Ernährungsperiode eine Schädigung der letzteren eingetreten ist, die jedenfalls viel schwerer gewesen sein muß, als bei den von uns untersuchten Tieren, bei denen die Störung des präparatorischen Knorpelwachstums keines-

1) Dieses Archiv Bd. 62, 1910.

2) Dieses Archiv 1913 und Münchn. med. Wochenschr. Nr. 48, 1911. Wie mir Herr Heubner mitteilte, ist dieser Hund später wieder gewachsen.

wegs so stark war, daß wir daraus den Schluß ziehen könnten, daß sie eine dauernde Wachstumshemmung nach sich gezogen haben würde. Sie gleicht in qualitativer und quantitativer Hinsicht der Knorpelstörung, der wir bei einer mittelschweren heilenden Rachitis begegnen, die doch, wie die Erfahrung lehrt, abzuheilen pflegt, ohne daß sich stärkere Wachstumsstörungen bemerkbar machen.

Da der in Rede stehende Hund während der Versuchsperiode eine Nahrung erhalten hat, die noch weniger Phosphor enthielt als das unseren Hunden gereichte Futter, so wäre es immerhin nicht ausgeschlossen, daß sich bei ihm eine viel schwerere Schädigung der endochondralen Ossifikation entwickelt hat. Man muß übrigens auch daran denken, daß hier der Zusammenhang zwischen Wachstumsstillstand und phosphorarmer Ernährung auch ein indirekter sein kann, der Art, daß durch die von der Norm beträchtlich abweichende Ernährung Störungen in der Funktion endokriner Drüsen, die zum Knochenwachstum in Beziehung stehen, herbeigeführt worden sind. Eine sichere Entscheidung der Frage, worauf bei diesem Hunde die langanhaltende Wachstumsstörung zu beziehen ist, läßt sich nach alledem nicht fällen. Sie würde sich nur durch die anatomische Untersuchung eines Hundes, bei dem sich nach phosphorarmer Fütterung dieselbe Wachstumshemmung eingestellt hat, erbringen lassen.

Wenn wir uns nunmehr der Störung der endochondralen Ossifikation zuwenden, die wir bei den Versuchshunden beobachtet haben, so geht aus der Schilderung des anatomischen Befundes hervor, daß die Knorpelzellen im Gegensatz zu den Osteoblasten durch die Versuchsanordnung in ihrer Funktion nicht geschädigt worden sind. Denn wir begegnen im Bereich der endochondralen Ossifikation nirgends Veränderungen, die auf eine mangelhafte oder fehlende Proliferation der Knorpelzellen hindeuten. Die Proliferationsschicht, von deren Intaktheit ja das Längenwachstum abhängt, ist durchweg gut erhalten. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Säulenschicht. Sie ist an vielen, und zwar an allen langsam wachsenden Knochenenden in normaler Breite vorhanden und läßt auch sonst keine Abweichungen von der Norm erkennen, an den schnell wachsenden Knochenenden aber finden wir eine mehr oder weniger starke Verbreiterung. Es ist ohne weiteres klar, daß wir darin trotz mancher regressiven Veränderungen, die wir an den Knorpelzellen finden, unmöglich den Ausdruck einer Hemmung des Knorpelwachstums erblicken können, viel eher könnte man geneigt sein, sie auf eine abnorm starke Proliferation des Knorpels zu beziehen und sie als direkte Folge der Versuchsbedingungen zu betrachten. Diese An-

nahme ist aber um deswillen zurückzuweisen, weil eine Verbreiterung der Wucherungsschicht nicht an allen endochondral ossifizierenden Knochenden nachweisbar ist. Würde es sich um eine durch die phosphorarme Ernährung hervorgerufene Steigerung des Knorpelwachstums handeln, so müßte man erwarten, daß die in Rede stehende Erscheinnng sich an allen endochondral wachsenden Knochenenden bemerkbar gemacht hätte. Da sie nur an einer Anzahl von Knochen hervortritt, so muß man sich fragen, ob für sie nicht lokale Umstände maßgebend sind.

Bei Beantwortung dieser Frage ist davon auszugehen, daß eine Verbreiterung der Korpelwucherungsschicht auch dann eintreten muß, wenn der in normaler Menge gebildete Knorpel nicht in regelrechter Weise eingeschmolzen und in Knochen umgewandelt wird. Daß auf diese Weise tatsächlich eine Verbreiterung der Wucherungszone zustande kommt, lehren die Beobachtungen, die bei Rachitis, Morbus Barlow und bei traumatischen Störungen der endochondralen Ossifikation gemacht worden sind. Auch bei unseren Versuchshunden, bei denen die an den schnell wachsenden Knochenenden festgestellte Störung der endochondralen Ossifikation die größte Ähnlichkeit mit der besteht, die bei den eben genannten krankhaften Zuständen sich findet, liegen gerade an den schnell wachsenden Knochenenden eine Anzahl von Veränderungen vor, die eine mangelhafte Einschmelzung des Knorpels ohne weiteres verständlich erscheinen lassen. Hier ist zunächst auf die höchst mangelhafte, ja stellenweise überhaupt fehlende (einzelne Rippen bei Fall 2 und 3) Bildung von Knochensubstanz in den subchondralen Zonen, durch die eine Überführung des gewucherten Knorpels in Knochensubstanz gehindert wird, auf die hier vorhandene mangelhafte Gefäßentwicklung, durch die eine regelrechte Einschmelzung des Knorpels hintangehalten wird, hinzuweisen. Durch letztere wird weiter eine unregelmäßige Einschmelzung des gewucherten Knorpels herbeigeführt; denn der Knorpel kann nur dort eingeschmolzen werden, wo Gefäße an ihn herantreten und in ihn eindringen. Da an vielen Stellen der Knorpelknochengrenze Gefäße überhaupt nicht vorhanden sind und die vorhandenen nicht in regelrechter Weise in den gewucherten Knorpel eindringen, so muß notwendigerweise eine große Unregelmäßigkeit in der Einschmelzung des Knorpels eintreten. Auf Einzelheiten brauche ich nicht weiter einzugehen, da ich mich in mehreren Arbeiten über Rachitis und Morbus Barlow eingehend über die Folgen, welche eine fehlende oder unregelmäßige Vaskularisation des gewucherten Knorpels nach sich zieht, ausführlich ausgesprochen habe.

Das Auftreten der Verkalkungszonen inmitten der verbreiterten Wucherungszonen, das wir an verschiedenen rasch wachsenden Knochenenden beobachtet haben, bietet der Erklärung ebenfalls keine Schwierigkeiten. Denn wir wissen aus den Beobachtungen, die wir bei heilender Rachitis und bei traumatischer Störung der endochondralen Ossifikation machen können, daß derartige Verkalkungszonen ganz regelmäßig bei Verbreiterungen der Wucherungsschicht des Knorpels eintreten, wenn Kalk in hinreichender Menge zur Verfügung steht. Hinsichtlich der Genese derselben verweise ich auf die Ausführungen, die ich in meinen Rachitisarbeiten über diesen Punkt gegeben habe.

Wie erwähnt, ist die Störung der endochondralen Ossifikation, die wir bei unseren Versuchshunden gefunden haben, derjenigen außerordentlich ähnlich, der wir bei heilender Rachitis begegnen. Aus dieser Ähnlichkeit darf aber nicht der Schluß gezogen werden, daß wir es hier mit einer rachitisähnlichen Erkrankung zu tun haben. Denn es fehlt bei allen Hunden, also in allen Versuchsperioden, gerade diejenige Veränderung am Knochensystem, die wir als pathognomonisch für Rachitis ansehen müssen, nämlich das Auftreten von kalklosem Knochengewebe in einer die normalen Verhältnisse übersteigenden Dicken- und Flächenausdehnung.

Ich hatte mich früher dahin ausgesprochen, daß die bei phosphorarmer Fütterung entstehende Knochenerkrankung den bei Barlowscher Krankheit gefundenen Knochenveränderungen außerordentlich ähnlich sei. Diese Ansicht hat durch die hier vorliegenden Untersuchungen eine wesentliche Stütze erfahren, so weit die Erkrankung des Knochengewebes und des Knochenmarkes in Betracht kommt. Trotzdem aber kann die hier vorliegende Erkrankung nicht schlechthin mit dem Morbus Barlow identifiziert werden. Denn zwischen der hier vorliegenden und der bei Morbus Barlow sich findenden Skeletterkrankung besteht insofern ein wesentlicher Unterschied, als letztere bei Morbus Barlow stets mit einer mehr oder weniger hochgradigen hämorrhagischen Diathese einhergeht. Eine solche ist bei unseren Versuchshunden, wenigstens soweit das Skelett in Betracht kommt, sicher nicht vorhanden.

Es finden sich zwar kleine zirkumskripte frische Blutungen und Pigmentanhäufungen in den subchondralen Zonen, wie man sie gelegentlich auch bei Rachitis, ja mitunter sogar in normalen Knochen (z. B. bei Infektionskrankheiten) nachweisen kann, aber so ausgedehnte Blutungen, wie sie bei Barlowscher Krankheit regelmäßig vorhanden sind, konnten nirgends nachgewiesen werden.

In dieser Hinsicht ist von besonderem Interesse, daß im Bereich

von Frakturen, die bei Hund 3 unterhalb der Knorpelknochengrenze aufgetreten waren, nur geringfügige Blutungen sich fanden, die nicht umfangreicher waren, als bei Frakturen, die an einem normalen Skelett an dieser Stelle auftreten. Bei Morbus Barlow kommt es aber im Bereich von Frakturen stets zu hochgradigen Blutungen, die neben der Reduktion des Knochengewebes geradezu pathognomonisch für die Krankheit sind.

Die Frage, ob in diesem Fehlen der hämorrhagischen Diathese ein Moment gegeben ist, das dazu zwingt, die bei phosphorarmer Ernährung auftretende Skeletterkrankung durchaus von der bei Morbus Barlow, der ja jetzt allgemein als kindlicher Skorbut bezeichnet wird, zu trennen, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Sie wird durch die Arbeit von A. Holst und Frölich[1]) über experimentellen Skorbut nahegelegt. Denn in ihr findet sich einerseits die Angabe, daß es bei manchen Tieren überhaupt nicht gelingt, eine mit dem kindlichen Skorbut identische oder ihm ähnliche Erkrankung zu erzeugen, andererseits wird darin die Ansicht, die sich auf eine allerdings nicht ganz eindeutige bei jungen, unzweckmäßig gefütterten Hunden gemachte Beobachtung stützt, geäußert, daß vielleicht der Skorbut der Hunde nicht genau denselben Gesetzen folgt wie derjenige des Meerschweinchens, bei dem es in der Tat durch unzweckmäßige Ernährung gelingt, eine Erkrankung zu erzeugen, die in allen wesentlichen Punkten mit dem menschlichen Morbus Barlow übereinstimmt.

Ein durchgreifender Unterschied zwischen dem bei Menschen spontan und bei gewissen Tieren experimentell erzeugten Morbus Barlow würde, wenn sich durch weitere Versuche die Konstanz der von Heubner-Durlach gemachten Beobachtung von dem wenigstens temporären Wachstumsstillstand des sehr phosphorarm gefütterten Hundes nach Verabreichung normaler Nahrung erweisen sollte, darin gegeben sein, daß beim Menschen und bei Tieren ein derartiger Wachstumsstillstand nach dem Abheilen des in Rede stehenden Krankheitsprozesses nicht beobachtet worden ist. Im Gegenteil, man hat beim Menschen nicht selten nach dem Abklingen der Barlowerscheinungen ein vermehrtes Wachstum beobachtet, und auch Tiere, bei denen man infantilen Skorbut künstlich erzeugt hat, wachsen, wie mir aus eigner Erfahrung bekannt ist, wenn sie wieder mit normaler Nahrung versorgt werden, in normaler Weise weiter. Es erscheint mir nach alledem nicht angezeigt, die bei unseren Versuchshunden aufgetretene

1) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. 72.

Skeletterkrankung mit der bei Morbus Barlow sich findenden schlechthin zu identifizieren.

Es erhebt sich nun endlich noch die Frage, ob die bei unseren Versuchshunden aufgetretene Skeletterkrankung darauf zurückzuführen ist, daß in ihrer Nahrung zuwenig Phosphor enthalten war. Durlach, der unter Heubners Leitung die Versuche mit phosphorarmer Ernährung wiederholte, hat sich bereits mit dieser Frage beschäftigt und sich über sie sehr vorsichtig ausgesprochen. Diese Vorsicht ist im Hinblick auf die Experimentaluntersuchungen von A. Holst und Frölich unbedingt geboten, aus denen hervorgeht, daß man bei Tieren durch eine unzweckmäßig zusammengesetzte Nahrung, in der gewisse, chemisch nicht näher definierbare Stoffe fehlen, Störungen des Knochenwachstums herbeiführen kann, die denen, die bei unseren Versuchshunden festgestellt wurden, zum mindesten sehr ähnlich sind. Allerdings liegen diesbezügliche an Hunden angestellte Versuche bis jetzt noch nicht vor, und es wäre im Hinblick darauf, daß es, wie erwähnt, nach den Beobachtungen derselben Autoren bei manchen Tieren nicht gelingt, durch unzweckmäßige Ernährung Skeletterkrankungen zu erzielen, möglich, daß Hunde unter solchen Umständen nicht erkranken. Solange dies aber noch nicht festgestellt ist, müssen wir mit der Möglichkeit, daß auch bei diesen Tieren durch unzweckmäßige Ernährung Knochenerkrankungen hervorgerufen werden können, rechnen.

Da die Nahrung, die den von uns untersuchten Hunden gereicht wurde, recht bedeutend von der Normalnahrung der Hunde abweicht, so muß auch hier die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß die Knochenerkrankung nicht sowohl auf den Mangel an Phosphor, als auf den anderer Substanzen zurückzuführen ist.

Der einwandfreie Nachweis, daß der Mangel an Phosphor die Ursache der Skeletterkrankungen ist, würde sich vielleicht dadurch erbringen lassen, daß man Hunden eine Nahrung reicht, die die gleiche Zusammensetzung wie die den phosphorarm gefütterten Hunden verabfolgte hat, der aber ein Phosphorpräparat zugesetzt wird, das frei von Stoffen ist, die zur Klasse des Vitamine oder Oryzanine gehören.

In seiner ersten Mitteilung hat Heubner über eine Versuchsserie berichtet, in der drei Hunde dasselbe Futter wie die phosphorarm ernährten Hunde erhielten, in dem aber ein Teil des Hühnereiweißes durch Kuhmilchkasein und das Kalium- und Natriumchlorid durch die entsprechenden Diaphosphate ersetzt war, durch das also eine überreichliche Phosphorzufuhr gewährleistet war. Diese Tiere blieben zwar gegenüber den mit normalem Futter ernährten Hunden etwas in der Ernährung zurück, aber sie erkrankten nicht in der Weise, wie die phosphorarm gefütterten Hunde. Dieser Versuch X spricht zugunsten der Annahme, daß die

Knochenerkrankung durch den Phosphormangel der Nahrung bedingt war, freilich hat eine anatomische Untersuchung nur an den Rippen der Tiere stattgefunden, auch ist es nicht ausgeschlossen, daß in dem Kuhmilchkasein den Tieren Stoffe zugeführt wurden, die von wesentlicher Bedeutung für das Knochenwachstum waren.

Immerhin ist ja die Phosphorsäure für den normalen Aufbau des Knochens unentbehrlich. Die Analysen von Lipschütz und Durlach haben ergeben, daß bei phosphorarmer Kost der Ansatz von Phosphor weit hinter der Norm zurückbleibt, und zwar auch bei sonst leidlichem Wachstum (Lipschütz). Es wäre wunderbar, wenn der Knochenaufbau bei Mangel eines wesentlichen Bausteines ganz ungestört bleiben sollte, und wir dürfen daher aus dieser Überlegung folgern, daß mindestens ein Teil der beobachteten pathologischen Vorgänge am Knochen ursächlich durch den Phosphormangel bedingt war. Dafür ist ein weiteres Argument in der Tatsache gegeben, daß bei Mangel an »Vitaminen« und dgl. keineswegs nur Erkrankungen des Skeletts, sondern auch solche des Nervensystems, des allgemeinen Stoffwechsels, einzutreten pflegen. Solche Erscheinungen fehlten bei der Versuchsserie von Lipschütz, während die Knochenveränderungen an den allein untersuchten Rippen prinzipiell die gleichen waren wie an den jetzt genauer untersuchten Tieren, die allerdings im Leben außer der Skeletterkrankung auch erhebliche Anzeichen einer allgemeinen Störung darboten.

XV.

Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Instituts für Krebsforschung in Heidelberg.

Direktor: Prof. Dr. Czerny.

Über experimentelle Erzeugung von gefäßerweiternden Stoffen.

Von

Dr. **J. Halpern,**

Assistenten an der Klinik.

Die Eigenschaften der adrenalinartigen Substanzen sind noch nicht näher untersucht worden. Von manchen Forschern ist sogar die Existenz dieser Stoffe bezweifelt worden. Ich habe den Versuch unternommen, vasokonstriktorisch wirkende Substanzen biologisch zu differenzieren und habe zu diesem Zwecke die Immunisierung mit Adrenalin und mit Nebennieren angewandt.

Versuchstechnik.

Die zu untersuchenden Sera wurden an Laewen-Trendelenburgschem Froschpräparat geprüft. Als Versuchstiere wurden große aus Ungarn bezogene Esculenten benutzt. Die genauen Angaben über die Technik sind in den Arbeiten von Laewen, Trendelenburg, Handowsky und Pick u. a. zu finden; ich beschränke mich deshalb auf die Beschreibung des Prinzips der Methode. Ein in besonderer Weise präparierter Frosch wird von Ringerscher Lösung durchströmt. Der Zusatz der zu untersuchenden Substanzen bewirkt eine Änderung des Gefäßtonus, welcher die Durchströmungsgeschwindigkeit beeinflußt und an der Zahl der in einer Zeiteinheit das Präparat verlassenden Tropfen gemessen wird. Infolge der Zerstörung des Rückenmarkes befinden sich die Gefäße des Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparates im Zustande starker, eventuell sogar maximaler Erweiterung; diese Methode ist daher nur für den Nachweis von vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen geeignet. Wenn

man aber das Gefäßsystem mittels vorhergegangener Adrenalinzufuhr in einen Zustand der Kontraktion versetzt, dann läßt sich sofort die Wirkung von gefäßerweiternden Substanzen nachweisen. Die Reizung der Vasodilatatoren durch Adrenalin tritt beim Frosch sehr in den Hintergrund — eine Tatsache, welche für unsere Untersuchungen sehr günstig war. Was die Details der Versuchsanordnung betrifft, so will ich nur kurz bemerken, daß das Präparat zunächst etwa 1½—2 Stunden lang mit Ringerscher Lösung durchspült wurde, um seine Empfindlichkeit auf eine gewisse konstante Größe zu bringen und daß die Tropfenzahl durch Einstellen der Druckhöhe der Mariotteschen Flasche zwischen 30 und 40 pro Minute gehalten wurde.

Erste Versuchsreihe.

Fünf Kaninchen wurde eine Woche lang zweimal täglich je 1 ccm von Suprarenin synthet. Höchst (1 : 2 000 000) intravenös eingespritzt. Sieben Tage nach der letzten Injektion wurde den Tieren aus der Ohrvene Blut entnommen, zentrifugiert und das Serum abgehoben.

Tabelle I.

Zeit	Tropfenzahl in der Min.
5,0 Uhr	36
5,1	35
5,2	36
5,3	36
Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000	
5,5	30
5,6	25
5,7	25
5,8	25
5,9	26
6,1	30
6,3	35

Sieben solche Vorversuche haben uns gezeigt, daß die durch Injektion von 1 ccm Suprareninlösung 1 : 2 000 000 verminderte Tropfenzahl nach etwa 9—12 Minuten ihre ursprüngliche Höhe erreicht.

Tabelle II.

(Kontrolle mit normalem Serum)

Zeit	Tropfenzahl
4,30 Uhr	35
4,31	35
4,32	35

Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2000000

Zeit	Tropfenzahl
4,34 Uhr	28
4,35	25

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums von einem unvorbehandelten Kaninchen

4,37	24
4,38	25
4,39	27
4,40	28
4,41	28
4,43	30
4,44	31
4,46	33
4,48	34
4,50	35

Derselbe Versuch mit den Sera von 14 anderen unvorbehandelten Kaninchen ergab ganz ähnliche Resultate: die vasokonstriktorische Wirkung des Serums summierte sich mit der Suprareninwirkung, so daß die Tropfenzahl nach etwa 15—17 Minuten ihre ursprüngliche Höhe erreichte. Von diesen Kaninchen wurden zehn nachträglich mit Nebenniere geimpft.

Tabelle 3.

Zeit	Tropfenzahl in der Min.
4,30 Uhr	38
4,31	38

Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2000000

4,33	29
4,34	27

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums eines mit Suprarenineinspritzungen vorbehandelten Kaninchens.

4,36	25
4,37	27
4,39	30
4,41	33
4,42	35
4,45	36
4,47	37
4,49	38

Der Versuch wurde mit den Sera von den vier übrigen mit Suprarenin vorbehandelten Kaninchen wiederholt, wobei sich keine wesentlichen Unterschiede von den angegebenen Resultaten ergaben.

Beim Vergleich der 2. und 3. Tabelle sieht man, daß wieder-

holte Suprarenininjektionen bei den Kaninchen keine Bildung von Stoffen hervorgerufen haben, welche vasodilatatorisch wirken. In Anbetracht dessen, daß Adrenalin in der Blutbahn sehr rasch abgebaut wird, war die Bildung von solchen Antikörpern auch kaum zu erwarten. Die Experimente sollten nur zum Vergleich mit der zweiten Versuchsreihe dienen.

Zweite Versuchsreihe.

Bei Meerschweinchen, welche man zwecks Komplementgewinnung tötete, wurden Nebennieren steril entnommen, in einem Mörser mit der Schere fein zerkleinert, unter allmählichem Zufügen von physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig zerrieben, dann durch ein mit Gaze bedecktes Drahtnetz filtriert und das so gewonnene Extrakt in Mengen von je 5 ccm zehn Kaninchen intraperitoneal eingespritzt. Solche Injektionen wurden in Zeitintervallen von 6—7 Tagen zweimal wiederholt. Eine Woche nach der letzten Einspritzung wurde aus der Ohrvene Blut entnommen, zentrifugiert und das Serum abgehoben.

Tabelle 4.

Zeit	Tropfenzahl in der Min.
4,30 Uhr	40,0
4,31	39,0
4,32	40,0
Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000	
4,34	32,0
4,35	29,0
Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 1	
4,37	33,0
4,38	38,0
4,39	42,0
4,40	41,0
4,41	41,0
4,42	40,0
4,43	40,0

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
5,0	37
5,1	37
Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000	
5,3	28
5,4	26

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
4,20	35
4,21	35
Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000	
4,23	27
4,24	27

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 2

5,6	34
5,7	39
5,8	41
5,9	40
5,10	40
5,11	39
5,13	37
5,14	36
5,15	37

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
6,30	38
6,31	38

Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000

6,33	26
6,34	26

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 4

6,36	34
6,37	37
6,38	39
6,39	36
6,40	37
6,41	38

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
3,0	37
3,1	37

Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000

3,3	26
3,4	26

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 6

3,6	34
3,7	38
3,8	38
3,9	37
3,10	37

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 3

4,26	33
4,27	33
4,28	34
4,29	35
4,30	35

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
5,0	39
5,1	39

Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000

5,3	32
5,4	31

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 5

5,6	34
5,7	36
5,8	38
5,9	39
5,10	39

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
4,25	38
4,26	38

Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000

4,28	27
4,29	26

Injektion von 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 7

4,30	35
4,31	37
4,32	38
4.33	37
4,34	38
4,35	38

Aus den Protokollen ist ersichtlich, daß bei sieben von den zehn mit Einspritzungen von Meerschweinchennebennieren vorbehandelten Kaninchen gefäßerweiternde Substanzen im Serum aufgetreten sind. Es genügt, die Tabellen 2 und 4 zu vergleichen, um sich davon zu überzeugen. Nach der Injektion von Serum von unvorbehandelten Kaninchen erreichte die Tropfenzahl erst nach 15—17 Minuten ihre ursprüngliche Höhe. Nachdem dieselben Tiere mit Nebennierenextrakt geimpft wurden, erwarb ihr Serum die Fähigkeit, die Tropfenzahl am Froschpräparat bereits nach 3—6 Minuten auf die ursprüngliche Höhe zu bringen. Die Injektionen von Sera von Kaninchen 1, 2, 4 und 6 hatten sogar zur Folge, daß die Ausflußgeschwindigkeit größer wurde als vor der Injektion.

Bei drei von den zehn vorbehandelten Kaninchen konnten keine deutlichen Ausschläge erzielt werden.

Mit den Sera von den Kaninchen 1, 2 und 4 haben wir den Versuch in etwas modifizierter Weise wiederholt und zwar wurde das Suprarenin mit dem Serum in einem Uhrglas gemischt und das Gemisch injiziert.

Tabelle 5.

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.
4,50	38	4,30	37
4,51	38	4,31	37
Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000 und 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 1		Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000 und 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 1	
4,53	35	4,33	35
4,54	35	4,34	36
4,55	37	4,35	37
4,56	38	4,36	37
4,57	38	4,37	37

Zeit	Tropfenzahl in der Min.
5,20 Uhr	39
5,21	39
Injektion von 1 ccm einer Suprareninlösung 1 : 2 000 000 und 1 ccm viermal verdünnten Serums vom Kaninchen 1	
5,23	32
5,24	32
5,25	36
5,26	39
5,27	39

Beim Vergleich der Tabellen 4 und 5 sieht man, daß das Suprarenin, mit Serum der vorbehandelten Kaninchen gemischt, seine vasokonstriktorische Wirkung zum großen Teil verloren hat und daß diese Wirkung von viel kürzerer Dauer war als die von reinem Suprarenin.

Es soll noch bemerkt werden, daß jeder Versuch an einem neuen Froschpräparat angestellt und außerdem an einem anderen nachgeprüft wurde.

Das Suprarenin synthet. Höchst wurde auch einigemal durch Adrenalin Parke Davis & Co. ersetzt, ohne nennenswerte Änderungen in Versuchsergebnissen.

Die Resultate lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Injektionen von Suprarenin zu keinem sichtbaren Erfolge führen, dagegen rufen die Einspritzungen von Nebennierenextrakt von Meerschweinchen bei manchen Kaninchen Bildung von gefäßerweiternden Substanzen hervor. Aus diesen Versuchsergebnissen läßt sich wohl mit großer Wahrscheinlichkeit der Schluß ziehen, daß in den Nebennieren neben Adrenalin noch andere »adrenalinartige« Stoffe vorhanden sind, welche, den Kaninchen intraperitoneal injiziert, zur Bildung von Antikörpern führen, welche eine direkte vasodilatatorische Wirkung auf die Froschgefäße ausüben oder wenigstens das Adrenalin auf unbekannte Weise chemisch binden und unwirksam machen. Das Vorhandensein von solchen adrenalinartigen Stoffen im Blutserum ist schon von O'Connor vermutet worden, konnte aber nicht direkt nachgewiesen werden. Die Annahme Trendelenburgs, daß die blutdrucksteigernden Produkte der Nebenniere keine Antigene sind, ist auf Grund unserer Untersuchungen nur für Suprarenin, bzw. einige andere blutdrucksteigernde Fabrikpräparate, nicht aber für die Nebennierenextrakte zutreffend.

Zusammenfassung.

1. Mehrmalige Supraremininjektionen rufen bei Kaninchen keine Bildung von Antikörpern hervor.

2. Nach intraperitonealen Injektionen von Meerschweinchennebennierenextrakt treten bei manchen Kaninchen Stoffe auf, welche vor den Einspritzungen nicht vorhanden waren und auf das Laewen-Trendelenburgsche Froschpräparat vasodilatatorisch wirken oder die Wirkung des Suprarenins hemmen, indem sie sich mit ihm auf unbekannte Weise verbinden.

3. Auf Grund der Versuchsergebnisse ist man zu der Annahme

berechtigt, daß in den Nebennieren adrenalinähnliche Stoffe enthalten sind, welche im Gegensatz zu Adrenalin (bzw. Suprarenin) als Antigene dienen können.

Literatur.

1. Trendelenburg, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 36, 1911. — 2. Trendelenburg, Zeitschr. f. Biologie Bd. 57, S. 90. — 3. Trendelenburg, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 1910, Bd. 63, S. 161. — 4. Bröking und Trendelenburg, Archiv f. klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 168. — 5. Handovsky und Pick, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 71, Heft 1. — 6. O'Connor, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 67, S. 195. — 7. O'Connor, Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 27. — 8. A. Laewen, Archiv f. exper. Path. und Pharmakol. 1904, Bd. 51, 2. 415.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Basel.

Untersuchungen über die Wirkung der Bromsalze.

Von

Dr. **E. Bernoulli**,

Assistent des Instituts.

Unter den neueren Arbeiten über Bromsalze sind es vor allem diejenigen von H. v. Wyß, welche sich eingehend mit der näheren Wirkungsweise des Broms auf den menschlichen und tierischen Organismus befaßt haben. Schon früher war bekannt, daß ein eigentümlicher Antagonismus besteht zwischen Chlor und Brom, und daß im Körper Brom an Stelle von Chlor treten kann. v. Wyß hat festgestellt, daß sich die Niere dem Brom gegenüber völlig indifferent verhält. Das ins Blut gelangende Bromsalz würde eine Steigerung des osmotischen Druckes zur Folge haben, die aber durch vermehrte Chlorausscheidung ausgeglichen wird. Es tritt daher bei zunehmender Bromanhäufung ein wachsendes Chlordefizit ein. Bei fortgesetzten kleinen Bromgaben tritt mit der Zeit ein Gleichgewichtszustand ein zwischen der Ein- und Ausfuhr; bei großen Dosen aber, wie sie hauptsächlich im Tierversuch in Betracht kommen, kann man einen erheblichen Chlorverlust erzwingen, wodurch es zu schweren Intoxikationserscheinungen kommt. Diese Vergiftung läßt sich durch Chlordarreichung in kürzester Zeit rückgängig machen. v. Wyß kommt daher zu der Ansicht, daß die Wirkung der Bromionen als eine indirekte aufzufassen, und daß im Chlormangel das Wesen der Bromvergiftung zu suchen sei.

Gegen diese Theorie spricht a priori die Tatsache, daß Bromsalze in vielen Fällen schon in sehr kleinen Dosen ihre volle Wirksamkeit entfalten, so daß der dadurch verursachte Chlorverlust durch den Chlorgehalt der Nahrung reichlich gedeckt wird. Ferner scheinen mir die Vergleiche mit der Wirkung der Jodalkalien dagegen zu

sprechen. Auch Jodionen können, obschon sie durch die Niere viel rascher ausgeschieden werden als Brom, in größerer Menge zurückgehalten werden und sind dann imstande, Chlorionen bis zu einem gewissen Grade zu vertreten. Dennoch beobachten wir selbst bei sehr hohen Gaben, welche jedenfalls stark wirkenden Bromdosen in keiner Weise nachstehen, absolut keine mit der Bromwirkung zu vergleichenden Symptome. Wie mir Professor Jaquet mündlich mitzuteilen die Güte hatte, gab er früher an Patienten bis zu 50 g Jodkali im Tag und 20 g täglich durch längere Zeiten fortgesetzt, ohne Vergiftungssymptome zu beobachten. Endlich haben Ellinger und Kotake zum Teil auf Grund eigener Versuche auf die Verschiedenheit des Vergiftungsbildes hingewiesen, daß durch Bromdarreichung einerseits, durch experimentellen Chlorentzug andererseits zustande kommt und haben daraus gefolgert, daß das Bild der Bromvergiftung nicht dafür spreche, daß der Bromismus auf Chlorarmut beruht. Allerdings läßt sich hier einwenden, daß die Symptome beim Bromismus dadurch modifiziert werden können, daß eben Brom das Chlor bis zu einem gewissen Grade physiologisch zu vertreten vermag.

Jedenfalls vermag die Annahme einer Chlorverarmung des Körpers nicht alle Bromwirkungen zu erklären. Die Frage mußte darum genauer nachgeprüft und zugleich nach weiteren Möglichkeiten für die Art und Weise der Bromwirkung gesucht werden.

Mit Rücksicht auf die bekannten Wirkungen der Neutralsalze mußte man sich fragen, ob nicht vielmehr eine physiko-chemische Reaktion als eine spezifische pharmako-dynamische Wirkung vorliegt. Aus den seinerzeit von Hofmeister angestellten Untersuchungen geht hervor, daß kolloidale Substanzen aus einer Salzlösung das Salz und das Wasser unabhängig voneinander aufnehmen. Die Gegenwart von Salzen kann die Wasseraufnahme in weiten Grenzen begünstigen oder hemmen. Speziell wurde festgestellt, daß bereits gequollene, mit Wasser imprägnierte Gelatine aus einer Salzlösung mehr Salz als Wasser aufnimmt; die Konzentration der eindringenden Salzlösung ist dabei größer als die der umgebenden. Unter den am meisten quellungsbegünstigenden Salzen wird auch das Bromnatrium genannt, während die Chloride deutlich quellungshemmend wirken, wobei allerdings nur von ziemlich konzentrierten (10—30 $^0/_0$ igen) Lösungen die Rede ist.

Ausgehend von diesen grundlegenden Untersuchungen Hofmeisters wurden auf kolloidchemischem wie auch auf rein physiologischem Gebiet eine große Zahl von Untersuchungen angestellt,

aus denen zur Genüge hervorgeht, daß eine Parallele besteht zwischen gewissen an kolloiden Systemen beobachteten physiko-chemischen und rein physiologischen Neutralsalzwirkungen. Wir brauchen nur an die Untersuchungen über Quellung und Ausflockung zu erinnern, wie sie an Eiweiß (Hofmeister, Pauli) und Lezithin (Höber) angestellt wurden; dann auf physiologischem Gebiet an die Untersuchungen über Beeinflussung der Hämolyse, Arbeit des Flimmerepithels, Erregbarkeit und Ruhestrom des Froschmuskels usw. (Weinland, Overton, Schwarz, Höber u. a.); ferner wären auch die Studien von M. H. Fischer über die Wasserbindung im Organismus hier zu erwähnen. Es würde zu weit führen, hier auf diese Arbeiten näher einzugehen und ich verweise auf das zusammenfassende und gut orientierende Buch von H. Bechhold.

Da bis jetzt in dieses Gebiet einschlagende Versuche mit Neutralsalzen an Hirnsubstanz nicht vorliegen, so schien es uns von Interesse, solche Versuche mit Halogensalzen speziell Bromsalzen am Gehirn und zum Vergleich auch an anderen Geweben anzustellen.

I. Untersuchungen an Gehirnsubstanz und anderen Geweben.

Wir untersuchten zunächst die Quellungsvorgänge an Gehirn-, Leber- und Muskelsubstanz unter der Einwirkung von Halogensalzen und versuchten hernach das Verhalten von Chlor und Brom beim Quellungsvorgang näher zu verfolgen.

1. Quellungsversuche.

Diese Versuche wurden mit ganz frischem totem Material angestellt, zunächst so, daß genau gewogene Hirnstückchen eines frisch getöteten Tieres in die zehnfache Menge äquimolekularer Lösungen von NaCl, NaBr, KCl und KBr eingelegt wurden. Dabei trat eine Quellung dieser Stückchen ein, die in den verschiedenen Lösungen verschieden stark war. Nach Ablauf von 24 Stunden wurde die Flüssigkeit abgesogen, die Stückchen sorgfältig mit Filtrierpapier getrocknet und wieder gewogen. Die Gewichtsdifferenz ergab die Größe der Zunahme.

Es war natürlich nicht zu vermeiden, daß kleine Partikelchen der Hirnsubstanz beim Abtrocknen am Filtrierpapier hängen blieben, doch überzeugten wir uns durch Bestimmung der Trockensubstanz nach Beendigung des Versuches davon, daß diese Verluste sehr geringe waren und im Verhältnis zur Größe der Gewichtsunterschiede,

die in den verschiedenen Salzlösungen eintraten, kaum in Betracht fielen.

Wir geben das Versuchsprotokoll unseres ersten Versuches, der mit dem Gehirn eines frisch getöteten Kaninchens angestellt wurde, ausführlich wieder. Kleine Hirnscheiben von etwa 1 g wurden, nachdem sie gewogen waren, in 0,15 n Salzlösungen (entsprechend einer 0,88%igen NaCl-Lösung) eingelegt, nach 24 Stunden von der anhaftenden Flüssigkeit befreit und wieder gewogen. Am Ende des Versuches wurde die Trockensubstanz der einzelnen Stückchen bestimmt. Gewichtszunahme und Trockensubstanz wurden in Prozent der frischen Substanz ausgerechnet.

	Hirnscheiben in g		Gewichts-zunahme in %	Trockensubstanz	
	frisch	nach Einlegen		in g	In % der frischen Substanz
NaCl	1,1888	1,7612	48,0	0,2439	20,6
KCl	0,8832	1,4153	59,5	0,1702	19,3
NaBr	1,3032	2,0240	55,5	0,2744	21,1
KBr	1,2437	2,1208	70,0	0,2622	21,1

Die Resultate dieses Versuches wurden mit denjenigen von sechs weiteren Versuchen, die hier nicht in extenso wiedergegeben werden sollen, in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Versuch	Gehirn von	Größe d. Stückchen	Konzentration d. Salzlösungen	Gewichtszunahme in % der frischen Substanz				Bemerkungen
				NaCl	NaBr	KCl	KBr	
1	Kaninchen	etwa 1 g	0,15 n	48,0	55,5	59,5	70,0	Alle Versuche bei Zimmertemperatur
2	Kalb	16—20 g	0,15 n	8,8	11,5	12,1	19,1	
3	Schwein	16—20 g	0,3 n	12,5	17,2	17,0	20,1	
4—7	do.	2—5 g	normal	11,2	24,5	19,0	31,1	Mittel aus vier Versuchen

Wir ersehen aus dieser Tabelle, daß sämtliche Hirnstückchen an Gewicht zugenommen haben, durch die Kalisalze mehr als durch die entsprechenden Natriumsalze, durch Bromide mehr als durch Chloride. Wir beobachten hier also einen ähnlichen Vorgang wie bei Gelatineplatten, nur liegen die Verhältnisse insofern weniger einfach, als wir es nicht bloß mit einer Aufnahme von Wasser und

Salz in die Gehirnsubstanz zu tun haben, sondern auch mit einer Abgabe von Stoffen an die umgebende Flüssigkeit. Um zu erfahren, wieviel von der Gewichtszunahme auf Wasser und wieviel auf Salze falle, haben wir anfänglich bei einigen Versuchen Bestimmungen der Trockensubstanz vor und nach dem Einlegen ausgeführt. Wir mußten uns aber bald davon überzeugen, daß solche Bestimmungen nicht auf diesem einfachen Wege gemacht werden konnten, da bisweilen größere Werte für die Trockensubstanz vor dem Einlegen als nach demselben erhalten wurden, woraus geschlossen werden mußte, daß die Menge der abgegebenen festen Substanzen größer war als die des aufgenommenen Salzes.

Aus der Tabelle ersehen wir weiter, daß die Gewichtszunahme abhängig ist von der Größe der Stückchen. Bei den dünnen Scheibchen von etwa 1 g in Versuch 1 hatte die Quellung nach 24 Stunden schon einen viel höheren, sogar einen fast maximalen Grad erreicht, während sie in Versuch 2, bei dem größere Scheiben von 16—20 g zur Verwendung kamen, viel langsamer fortschritt.

Wir versuchten aus diesem Grunde eine andere Technik, bei der das Eindringen von Salzen und Wasser unabhängiger war von der Zeit und von der Menge der verwendeten Hirnsubstanz. Auch hatten wir den Wunsch, möglichst rasch zu arbeiten, um die postmortalen chemischen Veränderungen der Hirnsubstanz, besonders Veränderungen in der Reaktion der Gewebe (Säurebildung) möglichst zu verringern.

Die folgenden Versuche wurden alle mit Schweinshirnen angestellt, die den frisch geschlachteten Tieren entnommen wurden. Die Gehirne wurden in einem luftdicht schließenden Gefäß sofort vom Schlachthaus ins Laboratorium gebracht und dort gleich in Arbeit genommen. Aus einer Großhirnhälfte wurde nach Entfernen der Hirnhäute durch Verreiben in einem Mörser ein Brei hergestellt. Je einige (3—7) Gramm dieses Breies wurden dann in verschließbare Zentrifugenröhrchen eingefüllt und gewogen. Darauf wurde der Brei mit einem bestimmten Vielfachen (meist das sechs- oder zehnfache) der verschiedenen Salzlösungen tüchtig gemengt und unter öfters wiederholtem Mischen eine halbe oder eine ganze Stunde stehen gelassen. In dieser Zeit wurde, wie Vorversuche zeigten, eine fast maximale Quellung der einzelnen Teilchen erreicht. Die Gläser wurden dann (nach Beseitigung etwaigen Schaumes mit einer Spur Äther) zentrifugiert, bis sich der Niederschlag so fest abgesetzt hatte, daß man die Gläser vollständig umkehren konnte, ohne einen Verlust an Hirnsubstanz zu erleiden. Die darüberstehende, gewöhnlich

leicht opaleszierende Flüssigkeit konnte auf diese Weise leicht vollständig dekantiert werden. Endlich wurde das Röhrchen nach sorgfältigem Austrocknen der Glaswand wieder gewogen. Die Gewichtsdifferenz ergab nach Abzug der leeren Zentrifugengläser die Zunahme oder Abnahme des Gehirnbreies. Sie wird im folgenden in Prozenten der ursprünglichen Substanz berechnet.

Bei dieser Versuchsanordnung ist die Gewichtsveränderung abhängig: 1. von der Art des Salzes, 2. von der Konzentration der Salzlösung, 3. von der Stärke des Zentrifugierens; ferner in geringerem Grade 4. von der Temperatur und 5. vom ursprünglichen Quellungszustand der frischen Hirnsubstanz.

ad 2: Daß die Gewichtsänderung in hohem Maße von der Konzentration der Salzlösungen abhängig ist, zeigt ein kleiner Vorversuch: Gehirnbrei wurde in verschiedenen Röhrchen mit 0,15, 0,3 und 0,5 n KBr-Lösungen zentrifugiert und dabei folgende Zunahmen gefunden:

	KBr	Gehirnsubstanz		Zunahme in % der frischen Substanz
		frisch	nach Zentrifugieren	
Glas 1	0,15 n	2,772	4,122	48,7
» 2	0,3 n	2,160	2,804	29,8
» 3	0,5 n	2,507	2,661[1])	6,1

Je höher die Konzentration der Salzlösung, desto geringer war die Quellung. Die Verwendung von Salzlösungen unter 0,15 n und über 0,5 n konnte nicht durchgeführt werden, da bei Konzentrationen unter 0,15 n eine so starke Quellung eintrat, daß das Dekantieren unmöglich wurde. Dasselbe zeigte sich auch bei Anwendung von reinem Wasser und die Lösungen wurden dann stärker getrübt. Von 0,5 n-Lösungen an aufwärts war ein vollständiges Auszentrifugieren des Niederschlags deswegen nicht mehr möglich, weil sich ein Teil der Hirnsubstanz als Rahm an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammelte. Wir blieben darum für unsere Versuche bei 0,15 und 0,3 n-Lösungen.

ad 3: Da wir die Stärke des Zentrifugierens nicht in der Hand hatten, so konnten nur relative Werte für die Gewichtsänderungen gewonnen werden. Wir verglichen deswegen alle Salze mit einer entsprechenden äquimolekularen Kochsalz- bzw. KCl-Lösung. Jeder Einzelversuch wurde so angestellt, daß in je zwei Röhrchen der

1) Kleiner Verlust durch Rahmbildung.

Zentrifuge NaCl-Lösungen kamen, während die beiden übrigen mit einer der andern Salzlösungen gefüllt wurden.

ad 4: Sämtliche Versuche wurden bei Zimmertemperatur (15—22°) ausgeführt.

ad 5: Der Wassergehalt der frischen Hirnsubstanz ist nur geringen Schwankungen unterworfen; Bestimmungen an vier verschiedenen Schweinshirnen ergaben Werte zwischen 76,9 und 78,5%.

Versuch 1 gestaltete sich folgendermaßen: Zwei Röhrchen mit 3,9 bzw. 2,9 g Hirnsubstanz wurden mit der zehnfachen Menge = 39 bzw. 29 ccm 0,15 n NaCl, und in gleicher Weise die beiden übrigen Gläser mit 0,15 n NaBr gefüllt. Wir ließen die vier Röhrchen unter öfterem Umschütteln eine halbe Stunde bei 15° C stehen, zentrifugierten dann 5 Stunden lang und wogen die Gläser wieder nach Entfernung der Flüssigkeit. Die Zunahmen betrugen:

Glas		Zentrifugieren		Zunahme		Mittel	Differenz der beiden Mittel
		vor	nach	in g	in %		
NaCl	1	3,928	5,112	1,184	= 30,1	28,35	3,05
	2	2,892	3,661	0,769	= 26,6		
NaBr	3	2,932	3,922	0,990	= 33,8	31,4	
	4	2,567	3,312	0,745	= 29,0		

Versuch 2 und 3 wurden in gleicher Weise mit NaCl und KCl, 4 und 5 mit NaCl und KBr angestellt. Bei den Versuchen mit 0,3 n-Lösungen setzte sich das Sediment trotz kürzeren Zentrifugierens besser ab, wodurch die Fehlergrenzen der Einzelversuche etwas verringert wurden; die Versuche mit gleichen Salzlösungen zeigen dementsprechend größere Übereinstimmnng. In Versuch 6 wurde NaCl mit NaBr, in Versuch 7 und 8 NaCl und KCl, in den Versuchen 9—11 NaCl mit KBr und in den beiden letzten Versuchen 12 und 13 KCl und KBr miteinander verglichen. Die Resultate sämtlicher Versuche wurden in Tabelle II (S. 362) zusammengestellt.

In dieser Tabelle finden sich jeweilen in einer ersten Rubrik die verwendeten Mengen frischer Hirnsubstanz, in einer zweiten und dritten Rubrik die Zunahme nach dem Zentrifugieren in Gramm und in Prozenten der frischen Substanz angegeben. In der weiteren Rubrik »mittlere Differenz« ist zum leichteren Vergleich der einzelnen Versuche untereinander die Differenz aus den beiden Mitteln der prozentualen Zunahmen ausgerechnet.

Tabelle II.

A. Versuche mit 0,15 n-Lösungen.

Versuch		Hirnsubstanz frisch in g	Zunahme in g	Zunahme in %		Hirnsubstanz frisch in g	Zunahme in g	Zunahme in %	Mittlere Differenz	Temp. in °
1	NaCl	3,928	1,184	30,1	NaBr	2,932	0,990	33,8	3,05	15
		2,892	0,769	26,6		2,567	0,745	29,0		
2	»	3,087	0,934	30,3	KCl	2,843	1,104	38,9	9,2	17—18
		3,275	0,995	30,4		3,267	1,313	40,2		
3	»	2,498	0,664	26,5	»	2,671	0,991	37,1	11,4	16
		2,311	0,571	24,7		2,451	0,903	36,9		
4	»	3,273	1,093	33,5	KBr	3,554	1,833	51,6	13,7	18
		3,392	1,320	38,9		3,447	1,660	48,2		
5	»	3,830	1,191	31,1	»	3,490	1,563	44,7	12,6	22
		3,069	1,003	32,6		3,892	1,719	44,2		
B. Versuche mit 0,3 n-Lösungen.										
6	NaCl	3,197	0,241	7,5	NaBr	3,412	0,365	10,7	3,65	17—18
		3,410	0,261	7,6		3,544	0,416	11,7		
7	»	3,295	0,115	3,5	KCl	3,308	0,431	13,3	10,62	16
		3,608	0,139	3,85		3,791	0,580	15,3		
8	»	3,526	0,430	12,2	»	3,217	0,722	22,4	10,6	20
		3,089	0,353	11,7		3,768	0,857	22,7		
9	»	3,233	0,258	8,0	KBr	3,479	0,794	22,8	15,45	17—18
		3,696	0,274	7,4		3,665	0,864	23,5		
10	»	3,538	0,188	5,3	»	3,855	0,843	21,9	16,05	19—20
		3,773	0,208	5,5		3,566	0,750	21,0		
11	»	3.822	0,456	11,9	»	3,502	1,030	29,3	16,05	20
		3,510	0,414	11,8		3,012	0,794	26,5		
12	KCl	3,937	0,930	23,6	»	3,688	1,108	30,0	6,3	21
		3,209	0,781	24,4		3,606	1,106	30,6		
13	»	3,172	0,678	21,4	»	3,468	1,019	29,4	8,1	18—19
		2,947	0,637	21,6		2,733	0,814	29,8		

Resultat: Die Ergebnisse unserer ersten Versuche, die in Tabelle I zusammengefaßt sind, werden auch durch diese Versuchsanordnung bestätigt. Kalisalze (Versuch 2, 3, 7, 8) verursachen eine um 9,2—11,3 % stärkere Quellung als Natronsalze; Bromide (Versuch 1, 6, 12, 13) eine um 3,05—8,1 % stärkere Quellung als Chloride; am größten ist die Differenz zwischen NaCl und KBr (Versuch 4, 5, 9—11), indem sich hier die Wirkungen von Kali und Brom addieren; sie beträgt 12,6—16,05 %. Wir sehen also: Verschiedene Kationen und die uns hier hauptsächlich

interessierenden Anionen sind imstande, bei sonst gleich bleibenden Versuchsbedingungen den Quellungszustand von Hirnsubstanz zu beeinflussen, und zwar **rufen die Bromide eine stärkere Quellung hervor als die Chloride.**

Vergleichsweise wurden ähnliche Versuche auch mit andern Geweben frisch getöteter Tiere vorgenommen; zunächst Versuche durch Einlegen von kleinen Leberstückchen, dann solche mit Muskelstückchen und schließlich Zentrifugenversuche mit Muskelbrei. Die Resultate sind in Tabelle III zusammgefaßt.

Tabelle III.

A. Versuche mit Schweinsleber.

(Stückchen 24 Stunden bei Zimmertemperatur eingelegt.)

Versuch			Leber frisch in g	Leber Zunahme in g	Leber Zunahme in %		Leber frisch in g	Leber Zunahme in g	Leber Zunahme in %	Differenz	Temp. in °
1	0,3 n	NaCl	6,098	1,165	16,7	NaBr	5,117	1,216	23,5	} 8,05	
			5,063	0,797	15,7		5,422	1,353	25,0		
		KCl	5,360	1,197	22,3	KBr	6,152	2,029	33,0	} 7,95	
			6,014	1,577	26,2		5,249	1,645	31,4		
2	norm.	NaCl	1,702	0,165	9,7	NaBr	2,054	0,531	25,8	16,1	
		KCl	1,899	0,340	17,9	KBr	1,845	0,629	34,2	16,3	

B. Versuche mit Rindsmuskel.

1. Stückchen.

Versuch			Muskel frisch in g	Muskel Zunahme in g	Muskel Zunahme in %		Muskel frisch in g	Muskel Zunahme in g	Muskel Zunahme in %	Differenz	Temp. in °
3	0,25 n	NaCl	1,590	0,637	40,1	NaBr	0,949	0,411	43,3	3,2	
		KCl	1,854	0,708	38,2	KBr	1,488	0,570	38,3	0,1	
2. Zentrifugenversuche mit Muskelbrei.											
4	0,3 n	NaCl	4,191	1,946	46,4	NaBr	5,153	3,699	71,8	25,4	18
		KCl	5,023	1,460	29,1	KBr	3,985	1,822	45,7	16,6	
5	0,2 n	NaCl	4,084	1,695	41,5	NaBr	5,886	2,381	40,5	1,0	37
		KCl	5,181	1,861	35,9	KBr	5,751	2,029	35,3	0,6	
6	0,25 n	NaCl	4,939	2,058	41,7	NaBr	3,967	2,139	53,9	} 11,0	37
			4,797	1,895	39,5		4,359	2,148	49,3		
7	0,25 n	KCl	3,226	1,255	38,9	KBr	3,171	1,551	48,9	} 9,75	19
			3,576	1,304	36,5		3,354	1,539	46,0		

Die Tabelle zerfällt in zwei Abschnitte: A) Versuche mit Schweinsleber, B) Versuche mit Rindsmuskel. Letztere sind eingeteilt: 1. in die Versuche durch Einlegen von Muskelstückchen, 2. die Zentrifugenversuche mit Muskelbrei. Die Einteilung der senkrechten Rubriken ist die gleiche wie in Tabelle II.

Mit Leber wurden zwei Versuche angestellt. Im ersten wurden Scheiben von 5—6 g in 0,3 n-Lösungen, im zweiten solche von nur 1,7—2,0 g in Normallösungen eingelegt. Leber eignet sich deswegen sehr gut für solche Versuche, weil sich das Organ leicht in gleichmäßig dünne Scheiben schneiden läßt; für Zentrifugenversuche dagegen ist sie wegen ziemlich starker Trübung der Lösungen weniger brauchbar.

Das Resultat der Leberversuche ist kurz folgendes: Die Quellung ist in Kalisalzen eine größere als in Natronsalzen; in Bromiden eine größere als in Chloriden, und zwar erhalten wir mittlere Differenzen von 8,05 bzw. 7,95 in Versuch 1 und von 16,1 bzw. 16,3 in Versuch 2. Dieses Resultat ist dem mit Hirnsubstanz erhaltenen völlig analog.

Komplizierter liegen die Verhältnisse für die Versuche mit Rindsmuskel. In Versuch 3 wurden kleine Stückchen von 0,9—1,8 g bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang in 0,25 n-Lösungen eingelegt. Da es für Muskel nicht möglich ist, ebenso gleichmäßige Stückchen zu schneiden wie für Gehirn und Leber, gingen wir bei den folgenden Versuchen 4—7 gleich zur Zentrifugiermethode über. Wir stellten durch Schaben mit einem Messer einen Muskelbrei her, von dem für jeden Versuch 3—6 g verwendet wurden. Die Salzlösungen zeigten am Ende des Versuches stets eine leichte Trübung. In Versuch 4 wurde der Muskelbrei eine Stunde lang bei Zimmertemperatur mit 0,3 n-Lösungen angesetzt und zwar wurden hier alle vier Gläser mit verschiedenen Salzlösungen beschickt. In Versuch 5 wurde die Substanz eine Stunde im Wasserbade bei 37° gehalten. In den beiden letzten Versuchen wurden wieder Doppelproben ausgeführt unter Verwendung von 0,25 n-Lösungen. Versuch 6 diente dem Vergleich von NaCl und NaBr bei 37°, Versuch 7 dem Vergleich von KCl und KBr bei Zimmertemperatur.

Die Resultate sind: In Versuch 3 bleibt jede stärkere Quellung durch Bromsalze aus; in der Bromnatriumlösung ist die Quellung zwar anscheinend etwas stärker als in der Chlornatriumlösung (43,3 gegen 40,1), doch ist zu berücksichtigen, daß das in Bromnatrium eingelegte Muskelstückchen bedeutend kleiner war (nur 0,949 g).

In den Zentrifugenversuchen 4—7 fällt uns zunächst auf, daß die Natronsalze mehr Quellung verursachen als die Kalisalze, also gerade umgekehrt als bei Hirn und Leber. Die Bromsalze zeigen

gegenüber den Chlorsalzen verschiedenes Verhalten. Während in den Versuchen 4, 6, 7 in den Bromlösungen eine stärkere Quellung auftritt, so vermissen wir eine solche in Versuch 5, wo dieselbe so gut wie ganz ausbleibt. Das Resultat dieses Versuches deckt sich somit mit demjenigen von Versuch 3. Dieses von den Resultaten unserer Gehirn- und Leberversuche abweichende Verhalten des Muskels wurde hier nicht weiter verfolgt. Wir behalten uns aber vor, bei einer andern Gelegenheit näher darauf einzugehen.

Der folgende Versuch soll noch kurz erwähnt werden: Es wurde untersucht, ob am intakten lebenden Muskel Änderungen im Quellungszustand durch Bromsalze hervorgerufen werden könnten. Zu dem Zweck wurde je ein Gastrocnemius bei zwei Fröschen herauspräpariert. Dann erhielten dieselben in den Schenkellymphsack der andern Seite Injektionen mit 0,25 n KBr-Lösungen und nach zwei Stunden wurden die beiden Gastrocnemii miteinander verglichen. Ein Gewichtsunterschied trat dadurch nicht auf.

2. Substitution des Chlors durch Brom.

Nachdem wir die Quellungsverhältnisse bestimmt hatten, war es von Interesse, das Verhalten der Salze bei diesem Vorgang genau zu verfolgen. Dazu war notwendig, eine exakte Methode der Bestimmung von Brom neben Chlor zu besitzen. Wir prüften darum zunächst die Methodik auf ihre Genauigkeit.

Methodik der Halogenbestimmung.

Ihrer Einfachheit wegen versuchten wir zunächst die, von einer Anzahl der neuern Autoren benutzte, bei v. Wyß näher angegebene titrimetrische Methode der Brombestimmung. Wir verwendeten zu unsern Vorversuchen NaCl und KBr, die wir auf ihre Reinheit geprüft hatten. Die Vorversuche wurden so angestellt, daß stets 10 oder 20 ccm einer $^1/_{100}$ n-Lösung mit einem Gehalte von 8 bzw. 16 mg Brom untersucht wurden. Zuerst verwendeten wir reine Bromlösungen, dann solche mit Zusatz von 10 ccm einer 1 %igen NaCl-Lösung.

Ein Versuch gestaltete sich kurz folgendermaßen: Die verwendete $^1/_{10}$ n KBr-Lösung zeigte bei der gewichtsanalytischen Prüfung eine Stärke von 0,103 n. Die Natriumthiosulfatlösung wurde gewichtsanalytisch mit reinem Jod genau auf $^1/_{10}$ n eingestellt. Beide Lösungen wurden zum Gebrauch auf das 10fache verdünnt. Es entsprachen also 10 ccm KBr-Lösung = 10,3 ccm Thiosulfatlösung.

In ein Erlenmeyerkölbchen kamen 10 oder 20 ccm KBr-Lösung

und 40 bzw. 30 ccm Wasser; dazu 3 g Kaliumbichromat und 3 ccm konzentrierte Schwefelsäure. Die Stärke des Luftstromes, welcher das freiwerdende Brom in die drei mit Jodkali beschickten Standgläser zu treiben hatte, wurde so reguliert, daß im dritten Standglas eine leichte Gelbfärbung auftrat. Einige Beispiele der bei der Titration erhaltenen Resultate mögen hier angeführt werden:

KBr-Lösung in ccm	Verbrauchen nach Minuten	Thiosulfatlösung in Prozenten
10	30	8,8 } = 87,5
	weiteren 15	0,2 }
10	45	9,5 } = 93
	weiteren 15	0,07 }
10 + NaCl	30	9,2 = 89,5
20 » »	30	16,35 = 79,5
20 » »	60	19,1 = 92,5
10 » »	210	11,25 = 109

Durch Erwärmen des Kölbchens auf 60° über dem Wasserbad wird die Reaktion nicht wesentlich beschleunigt.

Wir sehen, daß in einer Stunde etwa 90—95% des zu erwartenden Broms wiedergefunden werden. Läßt man aber die Analyse bei gleichzeitigem Vorhandensein von Chlor mehrere Stunden gehen, so werden zu hohe Werte erhalten. Nach $3^1/_2$ Stunden fanden wir 109%. Verschiedene kleine Modifikationen verbesserten die Resultate nicht. Die durch v. Wyß angegebene Methode genügt also für genauere Untersuchungen nicht. Unsere Nachprüfung der v. Wyßschen Methode ist weniger günstig ausgefallen als diejenige von Ellinger und Kotake. Es rührt dies daher, daß wir zur Prüfung der Methode geringere Brommengen und größere Kochsalzzugaben benutzten, wodurch einerseits die Analyse schneller beendet wird, anderseits die Fehler der Methodik schärfer zutage treten.

Auch eine andere, durch v. Weszelszky angegebene titrimetrische Methode wurde geprüft; die Resultate erschienen uns jedoch ebenfalls nicht gleichmäßig genug.

Für unsere ersten Versuche mit Hirnsubstanz benutzten wir darum fast ausschließlich die meist übliche gewichtsanalytische Methode und zogen gelegentlich die v. Wyßsche Methode zur Kontrolle kleiner Brommengen heran. Die Bestimmung des Broms neben Chlor durch indirekte Gewichtsanalyse gibt bei sorgfältiger Ausführung sehr zuverlässige Resultate, nur sind größere Halogenmengen — womöglich Dezigramme — unbedingt erforderlich, besonders dürfen nicht nur Spuren von Brom neben größeren Chlormengen vorhanden sein.

Die Halogenbestimmung in Organen wurde so ausgeführt, daß mindestens 5—10—15 g Organbrei oder 20—30 ccm Blut mit Soda und Salpeter in einer großen Silberschale getrocknet und zu einer Schmelze vereinigt wurden, die in Wasser löslich war. Das gleiche Resultat ergab auch die Verbrennung in der Platinschale. Die Substanz wurde mit Soda zur Trockne verdampft und bei Dunkelrotglut verbrannt; die noch vorhandene Kohle wurde mit Wasser ausgezogen und nach dem Trocknen nochmals verbrannt. Die nach einer der beiden Methoden erhaltene klare Lösung wurde filtriert, mit Salpetersäure leicht angesäuert, die Halogene mit einem möglichst geringen Überschuß von Silbernitrat gefällt, der Niederschlag nach gründlichem Auswaschen in einem vorher gewogenen Goochtiegel (dessen Asbestfilter besonders sorgfältig hergestellt sein muß) gesammelt, bei 120—130° getrocknet und kalt gewogen. Der Goochtiegel wurde dann in einen großen leicht zugedeckten Porzellantiegel eingesetzt, dessen Boden mit Porzellanscherben belegt war. Durch Einleiten eines kräftigen Chlorstromes auf den Boden des großen Tiegels wurde zunächst eine halbe Stunde lang in der Kälte oder bei ganz leichtem Erwärmen, dann unter langsamem, stärkerem Erhitzen auf etwa 150° alles Brom ausgetrieben. Nach Abkühlung des Goochtiegels wurde Luft durchgesogen, dann wieder bei 120—130° getrocknet und gewogen. Aus der Gewichtsdifferenz wurde in üblicher Weise das Bromsilber und durch Subtraktion vom Gesamthalogensilber die Menge des vorhandenen Chlorsilbers berechnet.

Vorversuche zeigten uns, daß sich die Fehler der Methode bei Verwendung von Dezigrammen Halogen auf wenige Promille belaufen; bei Verwendung von Zentigrammen, was bei unseren Versuchen öfters der Fall war, wachsen die Fehler bis zu 2 und 3%. Wir benutzten darum wo immer möglich größere Halogenmengen; die Methode ist dann eine durchaus exakte.

Da es sich besonders bei unseren späteren Versuchen am Kaninchen als notwendig erwies, mit möglichst kleinen Blutproben (von etwa 10—15 ccm) zu arbeiten, kamen wir wieder auf ein weiteres Ausprobieren der titrimetrischen Methode zurück. Wir gingen diesmal für die Brombestimmung von der ursprünglichen Berglundschen Methode aus, wie sie von Bönniger und Frey für ihre Arbeiten benutzt worden ist.

Die Methode soll ebenfalls hier kurz beschrieben werden: 10—15 g Organbrei bzw. Blut oder Urin wurden in der Platinschale mit Soda eingedampft, im Ofen getrocknet und in der bei der gewichtsanalytischen Methode angegebenen Weise verbrannt. Die völlig klare

Lösung wurde auf 100 ccm gebracht und davon zweimal 10 ccm, bei geringem Bromgehalt zweimal 15 ccm (bei sehr hohem nur zweimal 5) zur Brombestimmung verwendet. Der Rest: zweimal 40 bzw. 30 und 40 ccm dienten zur Gesamthalogenbestimmung, die durch Fällen mit $^1/_{10}$ n-Silberlösung und Rücktitration mit $^1/_{10}$ oder $^1/_{20}$ n Rhodanammonlösung vorgenommen wurde. Zur Brombestimmung wurden 10 oder 15 ccm in einem Erlenmeyerkolben auf 40 ccm verdünnt, dazu wurde 1 g Kaliumpermanganat und 20 ccm einer 10 %igen Lösung von Natriumpyrosulfat, dessen fünfter Teil mit Soda neutralisiert war, zugefügt. Das Brom wurde dann während 30 Minuten durch einen kräftigen Luftstrom in drei Standgläser gesogen, welche je 50 ccm einer 10, 5 und 2 %igen Jodkalilösung enthielten. Die Rücktitration geschah mit einer $^1/_{100}$ n-Natriumthiosulfatlösung, die jeweils aus einer $^1/_{10}$ n-Lösung frisch hergestellt wurde.

Die Vorversuche wurden wie bei der v. Wyßschen Methode ausgeführt, und wir geben die erhaltenen Resultate in gleicher Weise durch einige Beispiele wieder:

KBr-Lösung in ccm	Verbrauchen nach Minuten	Thiosulfatlösung in Prozenten
10	30 weiteren 15	10,1 0,05 } = 98
10	45 weiteren 15	10,2 0 } = 99
20	30 weiteren 15	20,25 0 } = 98,5
20 + NaCl	30 weiteren 15	21,05 0,15 } = 102
0 reines NaCl	20	0,15
0 reines NaCl auf 70° erwärmt	20	0,85

Bei Zimmertemperatur wurden nach 30 Minuten, wie eine große Anzahl von Versuchen bestätigte, 98—99 % des ursprünglich verwendeten Broms wiedergefunden. Nach Zusatz von Kochsalzlösung (ebenfalls 10 ccm 1 %iges NaCl) wurden etwas zu hohe Werte gefunden, im angeführten Beispiel um 2 %. Die Reaktion wurde dann noch unter Erwärmen auf 60 und 70° geprüft. Bei Verwendung reiner Bromlösungen verändern sich die Resultate nicht, dagegen wurden bei Kochsalzzusatz bedeutend höhere Werte gefunden, und es zeigte sich dementsprechend, daß auch aus reinen Kochsalzlösungen bedeutend schneller Chlor übergeht als in der Kälte. Die Methode

zeigt im Vergleich zu der v. Wyßschen eine bedeutend größere Genauigkeit und hat sich bei halbstündiger Dauer der Analyse ohne Erwärmen für die Bestimmung sehr kleiner Brommengen als brauchbar erwiesen.

Substitutionsversuche mit Hirnsubstanz.

Nachdem die Frage der Methodik erledigt war, gingen wir zur näheren Untersuchung der Frage der Substitution von Chlor durch Brom in tierischem Gewebe, speziell im Gehirn, über. Es war von Interesse zu wissen, ob das Chlor des Gehirns bei der Behandlung mit Bromsalzen völlig aus der Hirnsubstanz ausgetrieben werde, ferner ob das eindringende Brom an organische Substanz gebunden werde oder nicht, und endlich, ob sich Chlor und Brom gegenüber dem Gewebe gleich verhalten.

Bis jetzt liegen nur Versuche vor, welche die Frage nach einer Anlagerung von Brom an tierisches Gewebe zu beantworten suchen. In seiner ersten Mitteilung ließ v. Wyß diese Frage offen. Immerhin zeigen seine Anlagerungsversuche mit Hirnsubstanz, besonders Versuch 2 (S. 285), daß nach dem Zentrifugieren bei sehr verschiedenem Verhältnis des Gehirnniederschlags zu der darüberstehenden Flüssigkeit doch annähernd gleichviel Brom im Gehirn enthalten ist, woraus die Möglichkeit einer Anlagerung geschlossen werden müßte. In der zweiten Mitteilung (S. 186) wird dann der Bromreichtum des Gehirns auf dessen großen Wassergehalt zurückgeführt. Durch drei Versuche am lebenden Kaninchen wird festgestellt, daß von einer Anlagerung des Broms im Gehirn keine Rede sein kann, da im Gehirn stets weniger Brom gefunden wurde, als ihm seinem Wassergehalt nach zukäme.

Unsere eigenen Versuche stellten wir in gleicher Weise an wie die Quellungsversuche. Eine gewogene Menge frischen Gehirnbreies wurde zunächst mit Lösungen von reinem Bromnatrium und dann auch mit Gemischen von Chlor- und Bromsalzen versetzt, eine Stunde unter öfterem Umschütteln im Wasserbad von 37° gehalten und hernach auszentrifugiert. Die Flüssigkeit wurde dekantiert und sowohl in ihr als im Gehirnbrei genaue Halogenanalysen ausgeführt.

Die zwei ersten Versuche wurden mit 0,3 n NaBr-Lösung ausgeführt.

Versuch 1.

Von einem frischen Schweinshirn wurde ein Brei hergestellt und darin zuerst Wasser- und Chlorgehalt durch Doppelproben bestimmt. Der Wassergehalt betrug 76,9 %. Der Chlorgehalt wurde, wie auch die übrigen Halogen-

bestimmungen, gewichtsanalytisch festgestellt; er betrug 0,143 %. Es wurden dann 6,7240 g Gehirnbrei auf zwei Zentrifugengläser verteilt, mit je der zehnfachen Menge (zusammen = 67,24 ccm) einer 0,3 n NaBr-Lösung eine Stunde lang im Wasserbad gehalten und darauf im verschlossenen Röhrchen zentrifugiert. Durch sehr langes Auszentrifugieren setzte sich der Niederschlag so stark ab, daß sogar ein leichter Wasserverlust gegenüber der frischen Hirnsubstanz resultierte. Es hatte dies den Zweck, möglichst wenig Flüssigkeit im Gehirnbrei zu erhalten. Das Gewicht des letzteren betrug für beide Röhrchen zusammen nach dem Zentrifugieren 6,7027 g, hatte also um 0,32 % abgenommen. Dafür hatte die Flüssigkeit um etwa 0,02 ccm zugenommen und betrug nun 67,26 ccm. Davon wurden 20 ccm analysiert und daraus 1,0562 g AgBr und 0,0176 g AgCl gefällt. Der Bromgehalt der Flüssigkeit betrug also 0,450 g Brom = 2,25 %; Chlor war nur in Spuren vorhanden. Die Untersuchung der 6,7027 g Hirnbrei ergab 0,2274 g AgBr und 0,0197 g AgCl. Daraus berechnet sich der Bromgehalt zu 0,0970 g Brom = 1,442 %; der Chlorgehalt zu 0,0049 g = 0,073 %. Zur Kontrolle der Bromwerte diente die Bilanz:

Eingeführt: 67,24 ccm 0,3 n (= 2,4 %) Lösung = 1,614 g Brom.

Gefunden: in der Flüssigkeit $0,450 \times \frac{67,26}{20}$ = 1,513 g »

im Gehirn 0,097 g »

1,610 g Brom.

Versuch 2

wurde in ganz gleicher Weise mit einem anderen Gehirn angestellt. Leider ging die Analyse der Flüssigkeit verloren. Die Gewichtszunahme der Hirnsubstanz nach dem Zentrifugieren betrug 6,3 %. Die Halogenbestimmung des Gehirns ergab in guter Übereinstimmung mit Versuch 1: Brom = 1,460 %, Chlor = 0,075 %.

Wir stellen hier die bei den beiden Versuchen erhaltenen Zahlen zusammen:

		Chlor	Brom
Vor dem Versuch:	Flüssigkeit	0	2,400 %
	Gehirn 1	0,143 %	0
Nach dem Versuch:	Flüssigkeit	Spuren	2,250 %
	Gehirn 1	0,073 %	1,442 %
	Gehirn 2	0,075 %	1,446 %

Resultat: Betrachten wir zuerst das Verhalten des Chlors, so sehen wir, daß nur ein bestimmter Teil desselben (0,07 %) aus dem Gehirn ausgetrieben wird, und zwar nur ungefähr die Hälfte des ursprünglich vorhandenen Chlors (0,143 %). Die andere Hälfte kann offenbar nicht durch Brom substituiert werden; wir dürfen annehmen, daß dieselbe in irgendeiner Form (chemisch oder physikalisch durch Adsorption) an die Gehirnsubstanz gebunden ist. Was das Verhalten des Broms betrifft, so sehen wir, daß die Bromkonzentration im Gehirn bedeutend hinter dem Bromgehalt der Flüssigkeit zurückbleibt. Das im zentrifugierten Gehirn enthaltene Wasser genügt vollständig, um das durch

Diffusion eingedrungene Brom aufzunehmen. Wie die Rechnung zeigt, beträgt das Wasser in 100 g Gehirn nach dem Zentrifugieren unter Berücksichtigung des ausgetretenen Wassers und Kochsalzes und des eingetretenen Bromnatriums und unter Vernachlässigung der sonstigen ausgetretenen Stoffe mindestens 74,8 g. Dieselben würden genügen, um bei dem vorhandenen Bromgehalt der Flüssigkeit von 2,25 % durch Diffusion 1,68 g Brom aufzunehmen. Tatsächlich sind aber nur 1,44 g aufgenommen worden. Wir haben damit gezeigt, daß bei unserer Versuchsanordnung eine Anlagerung von Brom an das Gewebe nicht stattfindet. Diese Versuche bestätigen diejenigen von v. Wyß, die am lebenden Kaninchen vorgenommen worden sind.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß eine Anlagerung von Brom an organische Substanz nicht stattfindet, stellten wir uns noch die Frage, ob sich das Chlor gleich verhalte wie Brom, oder ob vielleicht eine größere Affinität der Gehirnsubstanz zum Chlor als zum Brom besteht.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß etwa 4 g Gehirnbrei mit einem Gemisch von 15 ccm 0,3 n Bromsalz + 15 ccm 0,3 n Chlorsalz gleich wie bei den eben beschriebenen Versuchen behandelt wurden. Auch die Analysen und Bilanzen wurden in ganz gleicher Weise durchgeführt. Da wir bei diesen Bestimmungen zum Verbrennen der Substanz Porzellantiegel anwandten, so sind wegen Platzen derselben nicht alle unsere Versuche vollständig. Es wurden im ganzen fünf Doppelversuche mit Natrium-, Kalium- und Calciumhalogen ausgeführt, die in den Resultaten keine wesentlichen Abweichungen zeigen. Wir wollen hier nur zwei dieser Versuche wiedergeben, welche vollständig durchgeführt und deren Bilanzen für Brom und Chlor gemacht werden konnten.

Versuch 3.

Es kam derselbe Hirnbrei zur Verwendung wie bei Versuch 1 mit einem Chlorgehalt von 0,143 % und einem Wassergehalt von 76,9 %; auch wurde er zusammen mit Versuch 1 zentrifugiert. Wir geben die Werte der auf zwei Zentrifugenröhrchen verteilten Proben zusammen wieder. 8,2159 g Gehirnbrei wurden mit einem Gemisch von 30 ccm 0,3 n NaBr + + 30 ccm 0,3 n NaCl behandelt wie bei Versuch 1. Nach dem Zentrifugieren betrug das Gewicht der Hirnsubstanz 8,1693 g, Abnahme = 0,57 %. Der Gehalt an Brom betrug in der Flüssigkeit 1,105 %, im Gehirn 0,662 %; der Chlorgehalt in der Flüssigkeit 0,500 %, im Gehirn 0,361 %.

Versuch 4.

Der Wassergehalt des verwendeten Hirnbreies betrug 78 %. 3,8590 g Gehirnsubstanz wurden mit einem Gemisch von 15 ccm 0,15 n $CaBr_2$ + + 15 ccm 0,15 n $CaCl_2$ eine Stunde bei 18° stehen gelassen. Die Lösungen wurden halb so stark gewählt, um gleichen Halogengehalt zu haben wie in den übrigen Versuchen. Das Gewicht der Hirnsubstanz betrug

nach dem Zentrifugieren 3,6871 g. Abnahme = 4,45 %. Der Bromgehalt betrug in der Flüssigkeit 1,085 %, im Gehirn 0,594 %; der Chlorgehalt in der Flüssigkeit 0,495 %, im Gehirn 0,368 %.

Wir stellen wieder die erhaltenen Zahlen zusammen:

		Chlor	Brom
Versuch 3 mit NaBr + NaCl	Flüssigkeit	0,500	1,105
	Gehirn	0,361	0,662
Versuch 4 mit $CaBr_2 + CaCl_2$	Flüssigkeit	0,495	1,085
	Gehirn	0,368	0,594

Wenn wir auch hier wieder die Berechnung machen, wieviel Brom und Chlor das in 100 Teilen des zentrifugierten Hirnbreis enthaltene Wasser durch Diffusion (im Maximum) aufnehmen kann, und die in 100 Teilen Gehirn gefundenen Zahlen dazusetzen, so erhalten wir folgendes:

Versuch	100 Teile Gehirn enthalten (Minimum)	100 Teile Flüssigkeit enthalten	Das Wasser von 100 Teilen Gehirn kann durch Diffusion aufnehmen	In 100 Teilen Gehirn gefunden
3	H_2O 74,9	Cl 0,500 Br 1,105	Cl 0,374 Br 0,828	Cl 0,361 Br 0,662
4	» 72,2	Cl 0,495 Br 1,085	Cl 0,358 Br 0,784	Cl 0,368 Br 0,594

Vergleichen wir nun die Zahlen für Chlor und Brom, welche das Wasser des Gehirnbreies aufnehmen kann mit den tatsächlich gefundenen, so sehen wir, daß eine chemische oder physikalische Bindung des eingetretenen Halogens nicht stattfindet. Scheinbar ist allerdings mehr Chlor als Brom aus der umgebenden Flüssigkeit in die Gehirnsubstanz hineindiffundiert, doch müssen wir berücksichtigen, daß, wie wir schon durch die ersten Versuche gezeigt haben, ein Teil des gefundenen Chlors an Gehirnsubstanz gebunden ist. Ziehen wir diesen Anteil an gebundenem Chlor, der sich vielleicht auf 0,06 bis 0,07 belaufen dürfte, von den im Gehirn gefundenen Werten ab, und berücksichtigen wir noch die in der Methode der Halogenanalyse bei so kleinen Mengen begründeten Versuchsfehler, so ist es zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß sich Chlor- und Bromsalze durchaus gleich verhalten und einfach nach physikalischen Gesetzen in die im Gehirn enthaltene Flüssigkeit hineindiffundieren.

Fassen wir unsere bisherigen Beobachtungen zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß eine gegebene Bromlösung eine stärkere Quellung der Hirnsubstanz verursacht als

eine äquimolekulare Chlorlösung. Dasselbe gilt für Lebergewebe und wenigstens in gewissen Fällen auch für Muskel, der sich aber im übrigen abweichend verhält. Die weiteren Untersuchungen haben gezeigt, daß das Chlor des Gehirns zu einem Teil gebunden ist, zum andern Teil durch Brom substituiert werden kann. Bei Behandlung der Gehirnsubstanz mit Chlor- und Bromsalzen dringen dieselben in gleicher Weise durch Diffusion ein, doch findet eine Bindung nicht statt.

Auf den näheren Mechanismus der Quellung können wir uns nicht einlassen, da eine ganze Reihe von Faktoren mit in Betracht kommen, die sich nicht in Kürze zusammenfassen lassen, und die sich auch zurzeit nicht alle klar übersehen lassen, so daß Hypothesen zu Hilfe gezogen werden müßten. Wir begnügen uns darum hier mit der Registrierung der groben Tatsachen.

Nachdem wir festgestellt haben, daß die Bromsalze nur eine relative Dechlorierung der Gewebe hervorrufen, daß aber daneben unter ihrem Einfluß eine kolloidchemische Veränderung der Gewebe statt hat, stellte sich weiter die Frage, ob zur Neutralisierung der Bromwirkung am lebenden Organismus die Zufuhr von Chloriden unbedingt notwendig ist, oder ob man mit Hilfe eines andern nicht chlorhaltigen, aber quellungshemmenden Salzes die gleiche Wirkung hervorrufen kann.

II. Versuche am Kaninchen.

Bevor wir auf unsere eigentlichen Versuche über den Einfluß gewisser Neutralsalze auf die Bromintoxikation beim Kaninchen eingehen, behandeln wir in zwei Abschnitten die Technik und das Krankheitsbild der Bromvergiftung.

1. Technik der Bromvergiftung.

Wie bekannt lassen sich durch Bromsalze bei Hunden und Kaninchen, die bis jetzt meist als Versuchstiere dienten, ziemlich typische Vergiftungsbilder erhalten. Wir benutzten zu unseren Untersuchungen ausschließlich das Kaninchen. Um ein Urteil über die zweckmäßigste Art der Vergiftung zu gewinnen, stellten wir an vier Tieren einige orientierende Versuche an unter Benutzung einer 20 %igen Lösung von Bromkali, bzw. Bromnatrium.

Kaninchen 1, 2000 g, erhielt mit der Magensonde in Gaben von 1—2 g im Lauf von vier Tagen zusammen 5,0 g KBr pro Kilogramm Körpergewicht. Ernährung mit Milch. Exitus am fünften Tage.

Kaninchen 2, 1900 g, erhielt subkutan in steigenden Dosen von 0,2—1,0 g KBr während zehn Tagen im Ganzen 4,4 g KBr pro Kilogramm. Ernährung mit Milch. Exitus am zehnten Tage.

Kaninchen 3, 2150 g, Vergiftung genau wie beim vorigen Tiere mit im Ganzen 4,25 g KBr pro Kilogramm. Exitus am elften Tage.

Kaninchen 4, 2050 g, erhielt eine intravenöse Injektion einer 20 % NaBr-Lösung in eine Ohrvene und zwar am nämlichen Tag in zwei Gaben 4,0 g NaBr pro Kilogramm. Exitus am vierten Tage.

Obschon wir das Bromsalz per os, subkutan und intravenös verabreichten und auch die Schnelligkeit der Vergiftung wechselte, so war doch das Vergiftungsbild im wesentlichen dasselbe, wie es später genau beschrieben werden soll. Ebenso war die tötliche Dosis annähernd die gleiche. Es ließ sich also mit allen drei Arten der Vergiftung zum Ziele kommen. Wenn wir für unsere Versuche die intravenöse Injektion wählten, so geschah es, weil bei sehr einfachen Resorptionsverhältnissen die Dosierung auf diesem Wege am sichersten erschien, weil ferner die Vergiftung sehr rasch eintrat und lokale Reizungen am besten vermieden werden konnten. Wir gaben dem Natriumsalz den Vorzug, um allfällige Kaliumwirkungen auf das Herz sicher auszuschließen.

Über die Technik der Injektionen mag noch folgendes kurz erwähnt werden. Die Einstellung der Bromlösung geschah durch Titration mit Silberlösung. Als Injektionsstellen dienten die Ohrvene oder mit Vorliebe auch die Vena jugularis externa. In die betreffende Vene wurde eine Kanüle eingebunden, die vorher mit einer Bürette verbunden worden war. Die Einflußgeschwindigkeit konnte vermittelst einer Schraubenklemme genau reguliert werden. Gewöhnlich wurde sie so eingestellt, daß eine einmalige Injektion 30—45 Minuten benötigte. Wenn die gesamte Dosis in zwei oder drei Malen gegeben wurde, so benutzten wir meistens dieselbe Vene wieder. In den Ohrvenen entstanden ziemlich regelmäßig Thrombosen; einige Male, jedoch viel seltener, beobachteten wir auch Thrombosen der Vena jugularis, die aber nicht zu weiteren Komplikationen führten.

2. Vergiftungsbild beim Kaninchen.

Unsere Versuche erstrecken sich auf 34 Kaninchen, die alle außer den drei ersten durch intravenöse Injektionen akut vergiftet wurden. Da die Bromvergiftung beim Tier in der Literatur nur kurz abgehandelt ist, erlauben wir uns, etwas näher darauf einzutreten.

Die Symptome der akuten Bromintoxikation teilen wir am besten ein in die allgemeinen, durch Beeinflussung der Nervensubstanz zu-

stande kommenden und in die mehr lokalen Symptome, die in einer Reizung der Haut und der Schleimhäute bestehen.

Nervensymptome.

Unmittelbar nach der Injektion von 2,3 bis 3,2 g NaBr pro Kilogramm Körpergewicht — auf die genauere Dosierung kommen wir erst bei unseren quantitativen Versuchen zu sprechen — zeigt sich die Mehrzahl der Kaninchen munter und vollständig wohl; sie beschnuppern alle Gegenstände, verhalten sich überhaupt in jeder Beziehung wie normale Tiere. Bei manchen Kaninchen bilden die auftretenden Muskelparesen das erste deutliche Symptom der Vergiftung. Andere aber verlieren schon bald nach Beendigung der Injektion oder nach Ablauf einiger Stunden ihre Lebhaftigkeit, sie werden apathisch und somnolent, die Reaktionen auf Schmerz, Berührung, akustische Eindrücke usw. sind herabgesetzt. Wenn man die Tiere auf den Boden legt, so bleiben sie liegen, ohne daß Paresen vorhanden sind. Diese Apathie kann bestehen bleiben, sie kann aber auch spontan bessern; bei vorgeschrittener Vergiftung tritt sie fast regelmäßig auf. Bei den langsam vergifteten Kaninchen war die Apathie erst spät zu bemerken, bei Kaninchen 2 z. B. am zehnten Tage, obschon dieses Tier bereits nach 0,4 g KBr pro Kilogramm nicht mehr so wild war.

Sensibilität und Reflexe können früh gestört sein und zwar bei den akuten Vergiftungen im Sinne einer Herabsetzung. Bei Berührung der Kornea erfolgt der Lidschlag verspätet und nicht mehr bei jeder Berührung. Seltener erlischt auch der Lidreflex bei Berührung der Cilien. Ein Verlust des Schnauzhaarreflexes wurde nie beobachtet. Wie es scheint, verlieren auch die Schleimhäute des Rachens ihre normale Empfindlichkeit, die Kaninchen verschlucken sich leicht und wehren sich kaum mehr beim Einführen der Schlundsonde. Bei der langsameren Vergiftung bei Kaninchen 2 wurde nach Verabreichung von 1,2 g pro Kilogramm am sechsten Tage leichtes Zusammenschrecken und erhöhte Reflexerregbarkeit festgestellt.

Unter den Störungen der Bewegung sei hier zunächst der mehr oder weniger ausgeprägte Mangel an Koordination genannt; er ist häufig und für die Vergiftung ziemlich charakteristisch. Wir beobachten oft schon unmittelbar nach der Injektion, gewöhnlich aber erst nach einigen Stunden, ein Schwanken der Tiere, wenn sie frei hocken; einige fallen auch plötzlich im Käfig um, richten sich aber gleich wieder auf. Auch der Gang kann unsicher und schwankend werden zu einer Zeit, wo die rohe Kraft noch unvermindert ist. Bisweilen sind nur gewisse Bewegungen der Extremitäten ausfahrend.

Die Ataxie wird besonders leicht erkannt, wenn man die Kaninchen einen kleinen Sprung, z. B. vom Käfig herunter ausführen läßt. In einigen Fällen wurden ataktische Störungen erst beobachtet, nachdem die Vergiftung 4—5 Tage bestanden hatte.

Konstanter als die Störungen der Koordination sind diejenigen der Muskelkraft, die Paresen. Wir beobachten dabei verschiedene Grade. Zunächst legen sich die Kaninchen im Käfig; setzt man sie wieder auf oder veranlaßt man sie zur Fortbewegung, so kommen die Extremitäten ins Rutschen, werden aber anfänglich gleich wieder angezogen. Im allgemeinen beginnt die Schwäche zuerst in den hinteren Extremitäten, und schreitet nach vorne fort; in sechs Fällen notierten wir den umgekehrten Verlauf: während diese Tiere hinten noch aufrecht hocken konnten, lagen sie vorne bereits auf der Brust. Bei fortschreitender Vergiftung können die Kaninchen nur noch mit Anlehnung hocken; trotz großer Anstrengungen vermögen sie sich auch nicht mehr aus der liegenden Stellung zu erheben. Dabei rutschen sie mit unbeholfenen Bewegungen auf dem Boden herum und ermüden rasch. Wenn die Lähmung dann noch etwas weiter geschritten ist, so bietet sich ein typisches Bild: Das Kaninchen kann auch mit Anlehnung nicht mehr hocken, es liegt auf dem Boden, vorne auf der Brust, hinten auf der Seite. Das eine Vorderbein ist nach vorne gerutscht, das andere nach hinten; die Hinterläufe liegen beide nach derselben Seite wie das nach hinten gerutschte Vorderbein. Wenn die Somnolenz nicht stark ausgesprochen ist, so wird der Kopf frei bewegt, oft werden Gegenstände noch beschnuppert oder Versuche gemacht zu trinken. Auch der Rücken kann noch etwas bewegt werden, dagegen sind die Extremitäten fast ganz gelähmt. Auf starkes Kneifen (besonders auch der Oberschenkelmuskulatur) erfolgen noch kleine Bewegungen in den Beinen, während spontan fast jegliche Bewegung ausbleibt. Aufgesetzt und in normale Stellung gebracht, fallen die Tiere sofort wieder in die beschriebene Haltung zurück.

Es mag hier erwähnt werden, daß Paresen im Gebiet der Augenmuskeln zweimal zur Beobachtung kamen, im einen Falle handelte es sich um eine einseitige Okulomotoriuslähmung, die am Ende des ersten Tages auftrat.

Lokale Reizerscheinungen.

Unter den mehr lokalen Symptomen nimmt die schon erwähnte Bildung von Thromben am Orte der Injektion eine besondere Stellung ein. Sie wird ohne Zweifel begünstigt durch eine erhöhte Gerinn-

barkeit des Blutes infolge der konzentrierten Salzlösung. Die übrigen Lokalsymptome sind Reizerscheinungen der Haut und der Schleimhäute, die aber in vielen Fällen vollständig fehlen können. Bei längerer Dauer der Vergiftung kann es zu einer Dermatitis kommen mit starkem Haarausfall, der meist an Brust oder Bauch beginnt. Die Reizung der Schleimhäute macht sich zuerst an den Augen geltend durch eine Injektion der Konjunktiven. Sie tritt gewöhnlich schon nach einigen Stunden auf und ist am zweiten, spätestens am dritten Tage wieder verschwunden. Wir beobachteten die Rötung der Augen in zehn Fällen. Häufig nießen die Kaninchen, doch kam es nur in vier Fällen zu stärkerem Schnupfen, der am zweiten Tag, einmal schon am ersten einsetzte. Ob auch eine Reizung der Bronchialschleimhaut und der Lungen auftritt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen; auffallend häufig war aber das Auftreten von Pneumonien, wodurch wir fünf Kaninchen verloren. Die Lungenentzündung trat einmal am ersten, einmal am zweiten, zweimal am dritten und einmal am zehnten Tage auf, im letzteren Fall war sie mit Empyem kompliziert. Direkte Ansteckung kam nur ein einziges Mal in Frage. Obschon wir das Bromsalz nicht per os verabreichten, sahen wir doch einigemale Durchfälle. Am leichtesten traten sie auf, wenn als Nahrung Milch verabreicht wurde, bei reiner Reisernährung wurden sie einmal am vierten und einmal am siebenten Tage beobachtet. Aber auch wenn die Tiere hungerten, traten in zwei Fällen leichte, rasch vorübergehende Durchfälle am dritten Tage auf.

Diese lokalen Reizerscheinungen bei der Bromsalzvergiftung dürfen nicht auf gleiche Stufe gestellt werden mit den nervösen Symptomen. Sie sind weniger konstant und stärkeren individuellen Schwankungen unterworfen. Wir möchten hier der Vermutung Ausdruck geben, daß dieselben durch eine örtliche Ausscheidung von Brom (Br_2). bedingt seien. Man müßte sich dabei vorstellen, daß das Brom durch Säurewirkung frei gemacht wird. Für die Bromexantheme ist dieser Wirkungsmodus wahrscheinlich gemacht worden durch den Nachweis von Brom in den Aknepusteln. Für den Magen speziell wissen wir, daß die Salzsäure zum Teil durch Bromwasserstoffsäure ersetzt wird; aus dieser kann ihrer Zersetzlichkeit wegen leicht Brom in Freiheit gesetzt werden. In unsern Versuchen wurden diese lokalen Bromwirkungen nicht näher verfolgt.

Über das Verhalten des Urins mag noch kurz erwähnt werden, daß während oder kurz nach der Injektion eine kräftige Diurese einsetzte. Einige Male wurde der Urin genauer untersucht; es fanden sich nie Albumen, dagegen gelegentlich kleine Mengen von Urobilin,

wahrscheinlich durch Zerstörung roter Blutkörperchen infolge der Injektion einer stark hypertonischen Salzlösung.

Ausgang der Bromvergiftung.

Ist einmal das oben beschriebene typische Vergiftungsbild da, so kommen spontane Besserungen kaum oder nur in unbedeutendem Maße vor. Bei ausgeprägter Apathie kann man sich allerdings im Grade der Vergiftung täuschen; man beobachtet dann, daß die Kaninchen nach einer Injektion von Wasser mit der Magensonde wieder lebhafter werden. Die vollständige Vergiftung war bei unseren Versuchstieren meist in 24—48 Stunden nach der ersten Injektion erreicht, seltener erst am dritten Tag. Der weitere Verlauf ist in bezug auf seine Dauer ein sehr verschiedener. Einzelne Tiere verbleiben viele Tage, andere kürzer in genau demselben Zustand. Atmung und Herzschlag zeigen dabei nichts Abnormes. Erst im Koma beginnt die Herzkraft zu erlahmen, der Herzschlag wird schwach und unzählbar, es tritt Zyanose auf, die Rücken- und Halsmuskulatur wird steif (gelegentlich Opisthotonus) und der Exitus erfolgt langsam, ohne besondere Erscheinungen.

Bleiben die Kaninchen durch irgend einen therapeutischen Eingriff oder bei ungenügender Vergiftung am Leben, so gehen die Bromwirkungen wieder zurück. In den Fällen, wo dies langsam geschieht, kann man beobachten, daß nur noch einzelne Muskelgruppen, z. B. die Hüftmuskeln paretisch sind. Häufig bleibt längere Zeit eine Schwäche der Adduktoren zurück und die Kaninchen zeigen dann einen eigentümlich breitspurigen Gang. Raschere Ermüdbarkeit und eine gewisse Ungeschicklichkeit können noch lange zurückbleiben.

Wenn wir das ganze Vergiftungsbild durch Bromsalze zusammennehmen, so bekommen wir besonders in Hinsicht auf die Nervensymptome den Eindruck, daß es sich um ein ziemlich charakteristisches Bild handelt. Dieser Eindruck wird noch erhöht, wenn wir in Kürze eine Parallele ziehen mit dem akuten Bromismus beim Menschen, der eine große Ähnlichkeit mit der Tiervergiftung aufweist. Auch beim Menschen sehen wir oft eine ausgesprochene Apathie und Somnolenz, häufig kombiniert mit Sprach- und Sehstörungen; bekannt ist auch das Schwinden der Konjunktivalreflexe, sowie das Erlöschen der Gaumen- und Rachenreflexe, während die Patellarreflexe öfters als gesteigert angegeben werden. Die Ataxie ist oft sehr ausgesprochen, schon früh können Gehstörungen auftreten: die Patienten schwanken, taumeln wie Betrunkene. Auch Muskelparesen sind ein häufiges Vorkommnis, besonders werden beschrieben:

schlaffe Körperhaltung (Hypotonie der Muskeln), Schwäche in den Beinen, Zusammenstürzen beim Versuch zu gehen. Motorische Lähmungserscheinungen können schon nach kleinen Dosen erfolgen, bei älteren Leuten angeblich nach 0,6—1,2 g. Von den lokalen Reizsymptomen sind am bekanntesten die Bromexantheme, ferner beobachtet man Konjunktivitis, Schnupfen, Bronchitis; einzelne Autoren berichten über vermehrtes Auftreten von Pneumonien. Auch Erscheinungen von Seiten des Magendarmkanals, Appetitlosigkeit und Durchfälle sind nicht selten. (Näheres über das Vergiftungsbild beim Menschen siehe bei Böhm, Lewin, Steffen, daselbst Literatur.)

3. Über die Wirkung verschiedener Neutralsalze bei Bromvergiftung.

Die chlorhaltigen Salze sind die einzigen, welche bis jetzt eine auffallende lebensrettende Wirkung bei der Bromvergiftung gezeigt haben, wie v. Wyß bei der subakuten Vergiftung beim Kaninchen nachgewiesen hat.

Versuche mit Chlornatrium.

Wir haben zunächst die Versuche von v. Wyß bei akuter Bromvergiftung wiederholt um festzustellen, ob die Wirkung bei unserm Verfahren die nämliche bleibt.

Kaninchen 5, 3000 g, wird mit 2,5 g NaBr pro Kilogramm typisch[1]) vergiftet. Nach 24 Stunden Injektion von 1,2 g NaCl (4% Lösung). Rasche Erholung.

Kaninchen 6, 2600 g, wird mit 3,6 g NaBr pro Kilogramm in drei Gaben typisch vergiftet. Nach 33 Stunden Injektion von 1,35 g NaCl. 14 Stunden später keine Besserung, beginnt sich aber langsam zu erholen nach einer weiteren Dosis von 2 g NaCl per Sonde. Am vierten Tage nochmals 2 g NaCl per Sonde. Völlige Erholung.

Kaninchen 7, 2000 g, wird mit 3,0 g pro Kilogramm in einmaliger Injektion typisch vergiftet. Nach 20 Stunden Injektion von 1,0 g NaCl. Das Tier wird bald munterer, kann sich aber auch nach 11 Stunden noch nicht erheben. Weitere 0,9 g NaCl bringen im Verlauf des dritten Tages fast völlige Erholung.

Unsere Versuche zeigen sehr schön die lebensrettende Wirkung der Chlorzufuhr.

Nachdem unsere Versuche die Chlorwirkung bestätigt hatten, stellten wir uns die Aufgabe, die Wirkung anderer Neutralsalze, die kein Chlor enthalten, auf die Bromvergiftung festzustellen.

1) Wir verweisen auf die Beschreibung S. 376.

Versuche mit Natrium citricum.

Wir probierten zuerst zitronensaures Natrium: $Na_3C_6H_5O_7 + H_2O$, weil in den physiologischen Anionenreihen meist das Zitrat der Quellung am stärksten entgegenwirkt.

Kaninchen 4, 2050 g, wird mit 4,0 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Typische Lähmung nach acht Stunden. Nach neun Stunden Injektion von 0,63 g Na citr. (etwa 10%ige Lösung); elf Stunden später können die Hinterbeine wieder angezogen werden, das Kaninchen kann sich aber nicht aufrichten. Zweite Injektion von 0,63 g Na citr. Fünf Stunden später haben die Lähmungen sich soweit gebessert, daß sich das Kaninchen auf dem Boden vorwärts schieben kann; die Lähmung ist hinten mehr zurückgegangen als vorne. Dritte Injektion von 0,35 g Na citr. (stets intravenös). Keine weitere Besserung mehr. Exitus am vierten Tage.

Kaninchen 8, 3100 g, wird mit 2,75 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Nach 24 Stunden 2,7 g Na citr. in Zeit von zwei Stunden. Während der Injektion treten vorübergehend leichte Muskelkrämpfe und einmal Atemstillstand ein, der aber durch künstliche Respiration behoben werden kann. Keine Besserung. Exitus am dritten Tage.

Wir sehen, daß bei Kaninchen 4 eine geringe vorübergehende Besserung durch Injektion von Na citric. eintritt, obschon das Tier eine überaus hohe Gabe von NaBr erhalten hatte. Bei Kaninchen 8 versuchten wir eine größere Dosis von Na citric. Es traten aber eigentümliche toxische Erscheinungen auf, welche wahrscheinlich durch das Zitrat bedingt sind (durch Fällung von Calcium?). Aus diesem Grunde wurde von weiteren Versuchen mit Zitraten abgesehen.

Als Anionen kamen für unseren Zweck ferner in Betracht: Sulfate, Phosphate und Nitrate, weil diese für Tiere viel weniger giftig sind und ebenfalls, wie wir annehmen durften, quellungshemmende Eigenschaften besitzen. Wir wählten Natriumsulfat, $Na_2SO_4 + 10\,H_2O$ und Natriumnitrat, $NaNO_3$, die sich in ihren physikalischen Wirkungen hauptsächlich dadurch unterscheiden, daß das Glaubersalz ein schwer, der Chilesalpeter dagegen ein leichter diffusibles Salz darstellt, das rascher in die Zelle eindringt und geringere diuretische Wirkung entfaltet.

Versuche mit Natrium sulfuricum.

Kaninchen 9, 3200 g, wird mit 2,9 g NaBr pro Kilogramm typisch vergiftet. Nach 18 Stunden intravenöse Injektion von 7 g Na_2SO_4 (in 10%iger Lösung) in einer Stunde. Bald nach Beendigung der Injektion versucht das Kaninchen wieder zu hocken, was ihm mit Anlehnung gelingt. Allmählich erfolgt noch weitere Besserung, so daß das Kaninchen am fünften Tag frei hocken kann. Es wird bis zum 14. Tag mit Reis

(100 g Reis = 0,0036 Cl) ernährt. Das Tier zeigt verminderte Kraft und Geschicklichkeit. Bei Änderung der Kost völlige Erholung.

Kaninchen 10, 3100 g, wird mit 2,75 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Nach 18 Stunden Injektion von 7,5 g Na_2SO_4. Da keine Besserung eintritt, wird am nächsten Tage nochmals 5,5 g Na_2SO_4 gegeben. Erhält ziemlich reichlich Wasser per Sonde. Keine Besserung. Exitus am sechsten Tage.

Kaninchen 14, 3330 g, wird mit 2,8 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Nach 24 Stunden 8,4 g Na_2SO_4. Bald nach der Injektion versucht das Kaninchen wieder zu hocken, was ihm mit Anlehnung gelingt. Am folgenden Morgen kann Kaninchen eine Zeitlang frei hocken, fällt dann wieder um. Am Nachmittag hockt es gut. Erhält 50 ccm Milch (= 0,05 Cl) mit Wasser. Am dritten Tag ist das Tier munter, hüpft herum; es ist noch eine gewisse Schwäche der Extremitäten vorhanden und ein tüchtiger Bromschnupfen. Ernährung mit Gemüsen. Erholung.

Von den drei Versuchstieren, die ungefähr mit gleichen Bromdosen vergiftet wurden, zeigen zwei (Kan. 9 und Kan. 14) im Anschluß an eine intravenöse Injektion von Glaubersalz eine erhebliche Besserung, so daß sie wieder frei hocken können. Bei möglichst chlorarmer Nahrung (mit Reis oder wenig Milch) dauert die Besserung noch eine Zeitlang an, doch kommt es erst zu einer Restitutio ad integrum, wenn die Tiere wieder auf gewöhnliches Futter gesetzt werden. Bei künstlicher Chlordarreichung dagegen findet eine viel raschere und stets vollständige Erholung statt. Es sei noch erwähnt, daß wir mit der Ernährung der Kaninchen erst begannen, wenn schon eine deutliche Besserung eingetreten war.

Kaninchen 10 verhielt sich anders, indem in diesem Falle gar keine Besserung eintrat; das Tier bot das Bild der reinen Bromvergiftung dar.

Versuche mit Natrium nitricum.

Kaninchen 11, 3100 g, wird mit 2,82 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Nach 48 Stunden intravenöse Injektion von 3,75 g $NaNO_3$ (in 5%iger Lösung). Keine deutliche Besserung. Am dritten Tage nochmals Injektion von 2,5 g $NaNO_3$. Bald nach Beendigung der zweiten Injektion hockt das Kaninchen frei im Käfig, rutscht noch leicht mit den Beinen. Ernährung vom fünften Tage an mit Reis. Kaninchen ist stets sehr lebhaft, erholt sich allmählich fast ganz, zeigt nur noch auffallend rasche Ermüdbarkeit, Unsicherheit und leichte Schwäche in den Beinen. Am 13. Tage sind auch diese Symptome geringer. Unter fortgesetzter chlorfreier Ernährung tritt Abmagerung ein, Nahrungsverweigerung und Exitus am 22. Tage.

Kaninchen 12, 3860 g, wird mit 2,6 g NaBr pro Kilogramm vergiftet, geht am zweiten Tage an Pneumonie zugrunde.

Kaninchen 15, 3720 g, wird mit 2,7 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Nach 24 Stunden Injektion von 2,6 g $NaNO_3$. Vorübergehende Besserung der Lähmungen, besonders in den Hinterbeinen. Das Kaninchen bekommt am dritten Tage beschleunigte Atmung und geht an doppelseitiger Pneumonie zugrunde.

Von diesen drei Versuchen konnte nur der erste durchgeführt werden, weil die beiden anderen Tiere an Lungenentzündungen eingingen. Wir sehen dagegen bei Kaninchen 11 das gleiche Resultat, das wir bei Kaninchen 9 und 14 mit Glaubersalz erhalten hatten: eine weitgehende Besserung, die allerdings das Tier nicht auf die Dauer am Leben erhalten konnte.

4. Quantitative Versuche.

In unseren bisherigen Versuchen am Kaninchen fällt ein verschiedenes Verhalten der Versuchstiere gegenüber dem Brom auf. Während die einen Gaben von 4,0 g NaBr pro Kilogramm gebrauchten, um das typische Vergiftungsbild zu zeigen, genügten bei anderen schon 2,5 g pro Kilogramm. Es lag nahe, diese Unterschiede im Verhalten gegen Brom mit einem verschiedenen Chlorgehalt der Tiere in Zusammenhang zu bringen. Aus diesem Grunde suchten wir über den Chlorgehalt der Kaninchen durch genaue quantitative Untersuchungen von Blut und Urin und durch Aufstellen einer Halogenbilanz näheres zu erfahren.

Ferner konnte durch unsere Salzinfusionen, die eine stark wechselnde Diurese hervorriefen, die Brom- und Chlorausscheidung aus dem Körper beeinflußt werden, wodurch eine Änderung des Halogengehaltes im Blut und in den Organen — speziell auch im Gehirn — eintreten mußte. Auch aus diesem Grunde waren zur Beurteilung unserer bisherigen Versuche genaue quantitative Untersuchungen erforderlich.

Dieselben wurden folgendermaßen angestellt: Wir vergifteten zunächst eine Anzahl Kaninchen in der üblichen Weise mit genau bekannten Mengen von Bromnatrium und bestimmten Gesamthalogengehalt, sowie Brom- und Chlorgehalt im Blute und im Urin. Wir suchten dabei festzustellen, wieviel vom Gesamthalogen des Blutes durch Brom vertreten sein muß, um eine sicher tötliche Vergiftung zu erzielen. Für jedes unserer Versuchstiere wurde eine genaue Halogenbilanz geführt, von der wir hier ein Beispiel wiedergeben wollen.

Halogenbilanz.

Wir wählen als Beispiel Kaninchen 23, bei dem am meisten Blutuntersuchungen vorliegen. Doch wurden auch bei den übrigen Tieren, bei denen nur zwei- bis dreimal Blut entnommen wurde, die Bilanzen in analoger Weise geführt.

Zur Technik der Bromanalysen mag bemerkt werden, daß wir die auf Seite 367 beschriebene titrimetrische Methode anwandten. Öfters wurde daneben (besonders in den Fällen, wo die Tiere durch Verbluten getötet wurden) zur Kontrolle eine gewichtsanalytische Blutuntersuchung gemacht. Wo dies nicht geschehen konnte, kontrollierten wir unsere Normallösungen so, daß wir die zur Verwendung kommende Bromnatriumlösung gewichtsanalytisch einstellten und mit unserer $^1/_{10}$ n Silberlösung einerseits und durch eine Bromanalyse mit der $^1/_{10}$ n Natriumthiosulfatlösung andererseits verglichen.

Wir bezeichnen im folgenden Gesamthalogen = Hal und berechnen dasselbe so, daß wir das Brom durch Multiplikation mit $\frac{35,5}{80}$ in Chlorwerte umrechnen und zum Chlor addieren. Das Gesamthalogen ist also stets in Chlorwerten ausgedrückt.

Bei dem als Beispiel gewählten Kaninchen wurde vor Beginn des Versuches eine Blutprobe = Blut 1 aus der Karotis entnommen und auf ihren Chlorgehalt untersucht; derselbe wurde auf 0,272 % Cl festgestellt. Als erste Bromgabe wurden 57,7 ccm einer 20 %igen NaBr-Lösung in 35 Minuten in die linke Ohrvene eingespritzt. Das macht im ganzen 11,54 g NaBr bei einem Körpergewicht von 3840 g = 3,0 g pro Kilogramm. 18 Stunden nach der ersten Injektion zeigte das Kaninchen das typische Vergiftungsbild. Es wurde nun eine zweite Blutprobe entnommen. Der bis zu dieser zweiten Blutentnahme gelöste Urin wurde in drei Proben aufgefangen. Urin 1: 5 Minuten nach Beendigung der Injektion, 127 ccm, spezifisches Gewicht 1015, Hal = 0,72 % Cl, Hal 100 = Cl 58,7, Br 41,3. Urin 2: Nach 6 Stunden, 250 ccm, spezifisches Gewicht 1021, zeigt den höchsten Halogengehalt mit Hal = 1,668 % Cl, Hal 100 = Cl 55,2, Br 44,8. Urin 3: Nach 18 Stunden, 65 ccm, spezifisches Gewicht 1042, Hal = 0,578 % Cl, Hal 100 = Cl 55,0, Br 45,0. Die Untersuchung von Blut 2 ergibt: Hal = 0,429 % Cl, Hal 100 = Cl 52,7, Br 47,3 oder Chlor = 0,226 %, Brom = 0,458 % (auf Chlorwert ungerechnet = 0,203).

Nehmen wir den Blutgehalt des Kaninchens zu etwa $^1/_{13}$ des

Körpergewichts = 295 g an (er wird eher geringer sein) und nehmen wir roh g = ccm, so ergibt eine einfache Rechnung, daß der größte Teil des eingeführten Broms nach 18 Stunden das Blut verlassen hat. Von den eingespritzten 8,966 g Brom sind bereits 2,941 g im Urin erschienen, das Blut enthält höchstens 1,35 g. Die übrig bleibenden 4,675 g Brom müssen sich außerhalb des Blutes in den Organen des Tieres befinden. Über die Verteilung des Broms in den Organen liegen eine Anzahl von Untersuchungen vor (Nencki und Schoumow-Simanowsky u. a.), aus denen wir uns die Vorstellung bilden können, daß das Brom in allen inneren Organen zu finden ist. Im ganzen zeigen die chlorreichsten Organe auch den größten Bromgehalt (Haut, Lungen usw.); es wurde jedoch kein bestimmtes Verhältnis von Brom zu Chlor in den einzelnen Organen und im Blut nachgewiesen. Wie im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt wurde und zwar speziell für Gehirn, wird das im Organ vorhandene Chlor nur bis zu einem bestimmten Teil durch Brom substituiert. Wir wollen diesen Anteil des Chlors, der durch Brom ersetzt werden kann, als disponibles Chlor bezeichnen; vom Rest des vorhandenen Chlors haben wir angenommen, er sei chemisch oder physikalisch gebunden. Es ist wahrscheinlich, daß sich andere Organe ähnlich verhalten wie Gehirn. Für rote Blutkörperchen z. B. hat Bönniger nachgewiesen, daß ein kleiner Teil des darin enthaltenen Chlors nicht durch Brom substituiert wird.

Dem disponiblen Chlor gegenüber verhält sich das Brom so, wie man rein physikalisch nach der Ionentheorie erwarten muß: Es kann aus einer Lösung (z. B. Blutserum), die Chlor und Brom nebeneinander enthält, nicht mehr Brom in das damit in Berührung kommende Gewebe eintreten als der relativen Konzentration in der Lösung entspricht. In unserem Fall also enthält das Blut Hal = 0,429 % Cl, Hal 100 = Br 47,3. In den Organen kann die Höchstkonzentration auch nur Hal 100 = 47,3 betragen. Da in sämtlichen Organen aber neben dem disponiblen noch gebundenes Chlor vorhanden ist, so würde die Analyse derselben für Brom Werte unter 47,3 ergeben.

Wie schnell aus dem Blut das Brom an Organe abgegeben wird, mögen drei Analysen von Gehirnen zeigen, die bei Kaninchen vorgenommen wurden, die alle mit derselben Gabe von 3,0 g NaBr pro Kilogramm vergiftet worden waren.

Kaninchen 18: 3900 g, Gehirn wird eine Stunde nach der Brominjektion entnommen. Die Analyse ergibt: Hal = 0,214 % Cl, Hal 100 = Cl 78,3, **Br 21,7.**

Kaninchen 19: 2900 g, Gehirn wird 48 Stunden nach der Brominjektion entnommen. Die Analyse ergibt: Hal = 0,116 % Cl, Hal 100 = Cl 71, **Br 29.**

Kaninchen 20: 2870 g, Gehirn wird am vierten Tage nach der Brominjektion entnommen. Die Analyse ergibt: Hal = 0,133 % Cl, Hal 100 = Cl 73, **Br 27.**

Wir sehen aus diesen Versuchen, daß bereits eine Stunde nach Beendigung der Injektion fast ebensoviel Brom im Gehirn gefunden wird als nach zwei und vier Tagen.

Wir dürfen also annehmen, daß die Organe in bezug auf ihr disponibles Halogen nach Ablauf von 18 Stunden bereits denselben Bromgehalt zeigen wie das Blut. Wir können daher aus der Menge des im Körper vorhandenen Broms und aus seiner relativen Konzentration im Blut die Menge des disponiblen Chlors indirekt berechnen. Wie wir gesehen haben enthält Blut 2 Hal = 0,429 % Cl, Hal 100 = Cl 52,7, Br 47,3. Die absolute vorhandene Brommenge beträgt die eingeführten 8,966 g weniger die in Urin 1—3 ausgeschiedenen 2,941 g = 6,025 g Brom, auf Chlorwert umgerechnet = 2,674 g. Es verhalten sich nun diese 2,674 g zum disponiblen Chlor x wie 47,3 : 52,7. Daraus ergibt sich x = 2,982 g. Die Menge des disponiblen Chlors zurzeit der Blutentnahme 2 beträgt also **2,982 g Cl.**

Aus dieser Zahl läßt sich weiter die absolute Menge des disponiblen Chlors im Beginn des Versuches berechnen. Sie beträgt 2,982 g + die in Urin 1—3 ausgeschiedenen 1,660 g = 4,642 g oder pro Kilogramm Körpergewicht = **1,21 g.** Wir haben durch diese Berechnung eine Methode gewonnen, die uns erlaubt, den Gehalt des Körpers an disponiblem Chlor, welches ja hauptsächlich Schwankungen unterworfen sein wird, zahlenmäßig auszudrücken.

Ist die ganze Art der Berechnung richtig, so mußten bei Weiterführung unserer Bilanz die berechneten und in späteren Blutproben gefundenen relativen Halogenwerte miteinander übereinstimmen. Dies ist nun tatsächlich der Fall.

Nach 18 Stunden betrug das gesamte disponible Chlor 2,982 g, das Gesamtbrom 6,025 g; davon müssen noch die mit der Blutprobe selbst entnommenen Halogenmengen abgezogen werden; es bleiben dann 2,963 g Cl und 5,987 g Br. Es wurde nun eine zweite Injektion von **NaBr** in die linke Vena jugularis vorgenommen und zwar 9,3 ccm der 20 %igen Lösung in Zeit von 9 Minuten. Das macht eine nochmalige Gabe von 1,86 g NaBr oder 0,55 g pro Kilogramm bei einem Körpergewicht von nur noch 3385 g. Zählen wir

die neu zugeführten 1,445 g Br zu den 5,987 g hinzu, so enthielt das Kaninchen nach der zweiten Injektion 7,432 g Brom.

Der bis zur nächsten Blutuntersuchung (3) am Ende des dritten Tages gelöste Urin wurde in zwei Proben gesammelt. Urin 4: 30 ccm, spezifisches Gewicht 1045, Hal = 0,378 % Cl, Hal 100 = Cl 52,3, Br 47,7. Urin 5: 43 ccm, Hal = 0,1633 Cl, Hal 100 = Cl 49,6, Br 50,4. In den beiden Urinen zusammen war enthalten 0,289 g Cl und 0,587 g Br. Durch Subtraktion vom Gesamtbrom und -chlor des Kaninchens finden wir für Chlor 2,684 g, für Brom 5,845 g = in Chlorwerten 3,034. Es verhalten sich jetzt am Ende des dritten Tages Chlor zu Brom wie 2,684 : 3,034 = 46,9 : 53,1. Es wurde dann Blut 3 entnommen (wieder aus l. Carotis) und analysiert: Hal = 0,380 % Cl, Hal 100 = Cl 46,9, Br 53,1. Wir fanden also in Blut 3 dasselbe Verhältnis von Chlor zu Brom, das wir nach der Berechnung aus disponiblem Chlor und Gesamtbrom erwarten durften.

Die Bilanz der beiden folgenden Tage wurde in ganz gleicher Weise geführt. Die mit den Blutproben entnommenen und durch den Urin ausgeschiedenen Mengen von Chlor und Brom wurden jeweils abgezogen, und wir fanden für Blut 4 am Ende des vierten Tages Gesamtchlor = 2,405 g, Gesamtbrom = 6,202 g (= 2,750 Cl). Das Verhältnis der beiden Werte ist 46,7 : 53,3. Blut 4 enthielt Hal = 0,371 % Cl, Hal 100 = Cl 46,8 Br 53,2. Am fünften Tage ging das Kaninchen zugrunde. Dem moribunden Tiere wurde nochmals Blut aus der Carotis entnommen = Blut 5. Nach der Bilanz enthielt das Tier noch 2,348 g Cl und 6,066 g Br (= 2,690 Cl). Das Verhältnis beider beträgt 46,6 : 53,4. Blut 5 enthielt Hal = 0,371 % Cl, Hal 100 = Cl 46,7, Br 53,3. Der Urin (6) des vierten Tages betrug 170 ccm, spez. Gew. 1025, Hal = 0,527 % Cl, Hal 100 = Cl 49,6, Br 50,4. Der Urin des letzten Tages (7) endlich betrug noch 60 ccm, spez. Gew. 1023, Hal = 0,083 % Cl, Hal 100 = Cl 49,4, Br 50,6.

Zuletzt wurde noch eine Untersuchung des Gehirns vorgenommen. Dasselbe wog 9,06 g. Hal = 0,154 % Cl, Hal 100 = Cl 52,2, Br 47,8. Da das Kaninchen nicht durch Verbluten getötet wurde, so war das Gehirn ziemlich bluthaltig.

Der Übersicht wegen geben wir die erhaltenen Zahlen in Tabelle IV, Seite 387 wieder, welche folgendermaßen aufgestellt ist: Die drei ersten Zahlenrubriken enthalten die eigentliche Bilanz, Kolonne 1 das eingeführte und ausgeschiedene, bzw. zur Untersuchung entnommene Brom in Gramm, Kolonne 2 dieselben Zahlen in Chlorwerten ausgedrückt, um sie mit der dritten Kolonne, welche das

Tabelle IV.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Bilanz			Relativer Bromgehalt (Hal 100 Br =)				Halogen des Blutes	Körpergewicht	Disponibles Halogen pro kg
	Brom		Chlor	Blut		Urin	Gehirn			
	Br	= Cl	(disponibles)	berechnet	gefunden					
Blut 1	—	—	—	—	0	—	—	0,272	—	—
1. Brominjektion	8,966	3,980	4,642	—	—	—	—	—	3840	1,21
Urin 1—3	2,941	1,306	1,660	—	—	41,3 44,8 45,0	—	—	—	—
Blut 2	6,025	2,674	2,982	—	47,3	—	—	0,429	3385	1.67
	0,038	0,017	0,019	—	—	—	—	—	—	—
	5,987	2,657	2,963	—	—	—	—	—	—	—
2. Brominjektion	1,445	0,640	—	—	—	—	—	—	—	—
	7,432	3,297	—	—	—	—	—	—	—	—
Urin 4—5	0,587	0,263	0,279	—	—	47,7 50,4	—	—	—	—
Blut 3	6,845	3,034	2,684	53,1	53,1	—	—	0,380	3240	1,78
	0,043	0,019	0,017	—	—	—	—	—	—	—
	6,802	3,015	2,667	—	—	—	—	—	—	—
Urin 6	0,600	0.265	0,262	—	—	50,4	—	—	—	—
Blut 4	6,202	2,750	2,405	53,3	53,2	—	—	0,371	—	—
	0,041	0,018	0,016	—	—	—	—	—	—	—
	6,161	2,732	2,389	—	—	—	—	—	—	—
Urin 7	0,095	0,042	0,041	—	—	50,6	—	—	—	—
Blut 5	6,066	2,690	2,348	53,4	53,3	—	47,8	0,371	3100	1,62

disponible Chlor in Gramm enthält, auf den ersten Blick vergleichen zu können. Kolonne 4—7 enthalten den relativen Bromgehalt von Blut, Urin und Gehirn, das Gesamthalogen zu 100 angenommen; Kolonne 4 enthält die aus Kolonne 2 und 3 berechneten, die übrigen Kolonnen durch Analyse gefundenen Zahlen. Kolonne 8 enthält den prozentualen Halogengehalt des Blutes als Cl ausgedrückt, Kolonne 9 das Körpergewicht, und Kolonne 10 endlich gibt den jeweiligen Gehalt der Kaninchen an nicht gebundenem Halogen pro Kilogramm Körpergewicht in Chlorwerten. Die erste Zahl 1,21 ist nur Cl, bezieht sich also auf den Beginn der ersten Injektion; die übrigen Werte wurden erhalten durch Addition von Kolonne 2 und 3 und Division durch das Körpergewicht.

Nachdem wir eine Halogenbilanz in aller Ausführlichkeit wiedergegeben haben, können wir die Resultate der übrigen Versuche kurz fassen.

Es mag hier noch auf einige Punkte hingewiesen werden, die sich durch den Vergleich unserer Bilanzen ergeben:

1. Wir sehen in unserem Beispiel, daß die Bromkonzentration des Blutes vom dritten bis zum fünften Tag eher zu- als abnimmt. Ausnahmsweise beobachteten wir aber eine kleine Abnahme, erhielten also ein kleines Bromdefizit. Dasselbe betrug bei zwei Kaninchen 0,09 und 0,18 g Br, in einem weiteren Falle (Kaninchen 21) mit Diarrhöen und Haarausfall 0,41 g und einmal bei Pneumonie 0,63 g. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß es sich da um Ausscheidungen von Brom in Haut, Darm und Lungen gehandelt hat.

2. Bei einem Vergleich der Kolonnen 5 und 6 sehen wir, daß die Bromkonzentration im Urin derjenigen des Blutes parallel geht, und zwar so, daß die Konzentration im Urin stets hinter derjenigen im Blute zurückbleibt. Wir finden in Blut 2 Hal 100 = Br 47,3, im zugehörigen Urin Br 45,0; in Blut 3 Hal 100 = Br 53,1, im zugehörigen Urin Br 50,4 usw. Wir sehen dementsprechend, wie durch die Diurese, bei der stets relativ mehr Chlor ausgeschieden wird als Brom, eine leichte Vermehrung der Bromkonzentration im Körper hervorgerufen wird. Diese Erfahrung wurde — allerdings in etwas verschieden starkem Maße — auch bei unseren übrigen Versuchen gemacht (vgl. Bilanz von Kaninchen 34, Seite 393). Auch Ellinger und Kotake fanden bei ihren Versuchen an Hunden und Kaninchen stets einen etwas höheren Bromgehalt im Blut als im Harn.

3. Ein Vergleich der Bromkonzentrationen im Blut und im Gehirn ergibt folgende Verhältnisse:

Kan.	Relativer Bromgehalt		Halogen in %		Chlor in %	Bemerkungen
	Blut	Gehirn	Blut	Gehirn	Gehirn	
2	40	28,0	0,285	0,142	0,102	
3	51	41,2	0,280	0,143	0,085	
20	43,7	27,0	0,340	0,133	0,097	Verblutung
21	40	27,0	0,271	0,110	0,08	Inj. Na sulf., Verblutung
23	53,3	47,8	0,371	0,154	0,08	

Wir sehen aus dieser kleinen Zusammenstellung, daß der relative Bromgehalt des Gehirns nirgends denjenigen des Blutes erreicht. Es ist dies eine Bestätigung davon, daß eine Anlagerung an Gehirnsubstanz nicht stattfindet. Was die Bromkonzentration im Gehirn betrifft, so spielt natürlich der Blutgehalt des Organes zur Zeit der Untersuchung eine Rolle. Die größten Unterschiede zwischen dem relativen Bromgehalt im Blut und Gehirn sehen wir bei den durch Verbluten getöteten Tieren (20, 21).

4. Kolonne 10 der Tabelle IV (S. 387) zeigt das disponible Halogen pro Kilogramm während des Versuches, und wir erkennen das Bestreben des Organismus, seinen Halogengehalt möglichst gleichmäßig zu erhalten. In unserem Beispiel Kaninchen 23 finden wir entsprechend der hochgradigen Vergiftung auch hohe Zahlen: 1,67, 1,78, 1,62. In den meisten Fällen sind dieselben niedriger. Sie können sich selbst dauernd unter dem ursprünglichen Chlorgehalt bewegen. Was den letzteren betrifft, so ist er, wie wir erwartet hatten, beträchtlichen individuellen Schwankungen unterworfen. Bei unseren Versuchstieren, die alle in ähnlicher Weise mit Gemüsen ernährt worden waren, schwankt er zwischen 1,13—1,57 g pro Kilogramm. Als Unikum möchten wir ein sehr fettes Tier erwähnen, bei dem nur 0,85 g Cl pro Kilogramm zu finden war und das wir deshalb von unseren Versuchen ausschlossen.

Ermittlung der tötlichen Dosis.

Zur Ermittlung der tötlichen Dosis vergifteten wir eine Anzahl Kaninchen, die mit Gemüsen gefüttert worden waren, durch Gaben von 3,0 g NaBr pro Kilogramm (einmal 3,25) und stellten in der angegebenen Weise die Halogenbilanzen auf. Unsere Versuche sind kurz folgende:

Kaninchen 19: 2900 g, erhält in zwei Gaben 3,0 g NaBr pro Kilogramm. Das schwer vergiftete Kaninchen wird nach 48 Stunden durch Verbluten getötet. Blut Hal = 0,352 % Cl, Hal 100 = Cl 53,9, Br 46,1.

Kaninchen 20: 2870 g, erhält auf einmal 3,0 g NaBr pro Kilogramm. Typische Vergiftung. Chlorgehalt = 1,35 pro Kilogramm. Blut Hal = 0,340 % Cl, Hal 100 = Cl 56,3, Br 43,7. Am vierten Tag durch Verbluten getötet.

Kaninchen 21: 3800 g, wird mit 3,0 g NaBr pro Kilogramm typisch vergiftet. Chlorgehalt = 1,40 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,295 % Cl, Hal 100 = Cl 57,4, Br 42,6. Wird bis zum dritten Tag beobachtet, dann für weiteren Versuch verwendet.

Kaninchen 23: 3840 g, wird mit 3,0 g NaBr pro Kilogramm typisch vergiftet. Chlorgehalt = 1,21 g pro Kilogramm. Blut nach 18 Stunden Hal = 0,429 % Cl, Hal 100 = Cl 52,7, Br 47,3. Erhält eine zweite Injektion von 0,55 g NaBr pro Kilogramm. Blut Hal = 0,380 % Cl, Hal 100 = Cl 46,9, Br 53,1. Exitus am fünften Tage.

Kaninchen 24: 3270 g, erhält 3,25 g NaBr pro Kilogramm. Typische starke Vergiftung. Chlorgehalt = 1,24 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,426 % Cl, Hal 100 = Cl 51,6, Br 48,4. Nach 24 Stunden wird versucht, das Tier durch eine Kochsalzinfusion zu retten. Durch Injektion von 2,24 g NaCl sinkt der relative Bromgehalt des Blutes auf Br 38,5 herab. Die Lähmungen bleiben in vollem Umfang bestehen, und das Kaninchen geht in weiteren 24 Stunden zugrunde. Die Sektion ergibt normale Verhältnisse. Dieser Versuch fand später Bestätigung (Kaninchen 27 und 28).

Kaninchen 25: 2740 g, wird mit 3,0 NaBr pro Kilogramm typisch vergiftet. Chlorgehalt = 1,19 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,397 % Cl, Hal 100 = Cl 52,2, Br 47,8. Kaninchen geht auffallend rasch in 30 Stunden zugrunde. Sektion ohne Anhaltspunkte.

Wir sehen aus diesen Versuchen, daß entsprechend dem verschiedenen Chlorgehalt der Tiere bei einer Dosis von 3,0 g NaBr pro Kilogramm die relative Bromkonzentration im Blut zwischen 42,6 und 47,8 variiert. Ferner sehen wir, daß eine verschiedene individuelle Empfindlichkeit der einzelnen Tiere gegenüber Brom besteht, indem z. B. das Versuchstier 23 mit Br 53,1 bis zum fünften Tag zu leben vermag, während Kaninchen 25 mit Br 47,8 auffallend rasch zugrunde geht. Weiter beobachten wir, daß ein Kaninchen (24) mit Br 48,4 durch eine Kochsalzgabe, die nicht kleiner gewählt war als bei unseren qualitativen Versuchen (Seite 379), nicht am Leben erhalten werden kann.

Aus unseren Beobachtungen geht hervor, daß eine ziemlich enge, individuell etwas variierende Grenze besteht zwischen einer Brom-

gabe, die eine volle, sicher tötlich wirkende Vergiftung hervorruft, aber durch therapeutische Eingriffe noch besserungsfähig ist, und einer solchen, die überhaupt, auch durch Chlordarreichung nicht mehr gebessert werden kann. Im ganzen werden wir nicht fehl gehen, wenn wir (auch unter Berücksichtigung unserer späteren Versuche) annehmen, daß Kaninchen, bei denen mehr als 40% ihres Halogens durch Brom vertreten ist, nur höchst ausnahmsweise keine voll ausgeprägte tötliche Vergiftung zeigen und einer spontanen Besserung fähig sind. Wenn wir also durch Salzinjektionen da noch deutliche Besserungen erzielen können, so dürfen wir dieselben auf den therapeutischen Eingriff beziehen. Umgekehrt beweisen Mißerfolge bei so hohen Bromgaben nichts, indem wir beobachten, daß Tiere sehr rasch zugrunde gehen können und selbst durch Kochsalzgaben nicht mehr zu retten sind.

Quantitative Versuche über die Wirkung verschiedener Neutralsalze bei Bromvergiftung.

Nachdem wir die tötliche Bromdosis beim Kaninchen, soweit dies möglich war, festgestellt hatten, gingen wir an die Aufgabe, unsere Versuche über die Wirkung von Injektionen mit Natrium sulfuricum und wenigstens in einem Versuch auch mit Natrium nitricum zu wiederholen unter genauer Beobachtung der Bromkonzentration im Blut und der Ausscheidungsverhältnisse im Urin. Es wurden im ganzen neun Versuche angestellt, über die wir zunächst eine kurze Übersicht geben wollen.

Kaninchen 21: 3800 g, wird mit 3,01 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,40 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,295% Cl, Hal 100 = Cl 57,4, Br 42,6. Erhält am dritten Tage 6,4 g Na_2SO_4 (in 10%iger Lösung). Unmittelbar nach der Injektion ist das Tier sehr schwach, in typischer Haltung bewegungslos auf dem Boden liegend. 10 Minuten später hockt es frei im Käfig. Bekommt als Nahrung Reis und Wasser. Am vierten Tag hüpft das Kaninchen gut herum, hat Durchfall. Zur Anregung der Diurese wird 1 g Diuretin und reichlich Wasser gegeben. Am fünften Tag ist das Kaninchen wieder ungeschickter, zeigt deutliche Ataxie; starker Haarausfall. Am sechsten Tag fällt es öfters um, erhebt sich aber wieder, rutscht mit den Beinen. Tod durch Verbluten.

Die Bilanz ist dadurch interessant, daß infolge der starken Diurese der Gesamthalogengehalt des Blutes bald zur Norm zurückgekehrt und das Halogen pro Kilogramm beträchtlich gesunken ist. Wir geben sie hier gekürzt wieder:

	Halogenbilanz			Relat. Br-Gehalt im Blut	Hal. im Blut	Gefrierpunkt des Blutserums	Hal. pro kg
	Brom	Br = Cl	Chlor				
Blut 1	—	—	—	0	0,270	— 0,556	—
Brominjektion	8,879	3,940	5,331	—	—	—	1,40
Urin 1—6	4,848	2,152	2,924	—	—	—	—
Blut 2	4,031	1,788	2,407	42,6	0,295	—	1,33
	0,043	0,019	0,026	—	—	—	—
Na_2SO_4-Injektion	3,988	1,769	2,381	—	—	—	—
Urin 7—10	0,382	0,169	0,265	—	—	—	—
	3,606	1,600	2,116	—	—	—	—
Bromdefizit[1]	0,410	0,182	—	—	—	—	—
Blut 3	3,196	1,418	2,116	40,1	0,271	— 0,574	1,13

Kaninchen 26: 2160 g, wird mit 2,7 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,11 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,391 % Cl, Hal 100 = Cl 53,1, Br 46,9. Nach 33 Stunden Injektion von 2,5 g Na_2SO_4 (ausnahmsweise in 5 %iger Lösung), vermag den raschen Exitus nach 40 Stunden nicht zu hindern. Sektion ergibt nichts Besonderes.

Kaninchen 27: 3530 g, wird mit 2,5 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,19 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,376 % Cl, Hal 100 = Cl 56,8, Br 43,2. Nach 48 Stunden Injektion von 5,85 g Na_2SO_4. Kaninchen zeigt vorübergehende Besserung, kann für kürzere Zeit frei hocken. Auftreten von Durchfällen. Am vierten Tage wird morgens 1,1 g NaCl gegeben und abends per os weitere 1,9 g. Dennoch geht das Tier am sechsten Tage zugrunde.

Kaninchen 29: 2700 g, wird mit 2,5 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,18 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,397 % Cl, Hal 100 = Cl 56,9, Br 43,1. Geht am zweiten Tag an doppelseitiger Pneumonie zugrunde.

Kaninchen 30: 2640 g, wird mit 2,7 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,37 g pro Kilogramm, Blut Hal = 0,363 % Cl, Hal 100 = Cl 56,5, Br 43,5. Nach 48 Stunden durch Injektion von 4,51 g Na_2SO_4 undeutliche Besserung. Das Kaninchen geht am vierten Tag an Pneumonie zugrunde.

Kaninchen 31: 2620 g, wird mit 3,0 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,47 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,357 % Cl, Hal 100 = Cl 53,1 Br 46,9. Das Kaninchen zeigt auffallend starke Diurese und starke Körpergewichtsabnahme. Es tritt keine vollständige Lähmung auf, dagegen eine hochgradige Ataxie, so daß Kaninchen nicht mehr frei hocken kann. Am vierten Tag Injektion von 4,32 g Na_2SO_4. Kann bald nach Injektion wieder frei hocken, fällt von Zeit zu Zeit um,

1) Siehe Seite 388.

erhebt sich aber allein wieder. Die Besserung ist nur von kurzer Dauer. Exitus am Ende des vierten Tages.

Kaninchen 32: 3060 g, wird mit 2,76 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,27 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,321 % Cl, Hal 100 = Cl 53,5, Br 46,5. Am vierten Tag Injektion von 5,0 g Na_2SO_4. Einige Stunden nach Injektion wird das Kaninchen lebhafter, reagiert wieder deutlich auf pathische Reize, hockt frei und hüpft wieder. Zur Erhaltung des Tieres wird Kochsalz gegeben, zunächst 2 g per os, wodurch der Bromgehalt des Blutes auf 35,1 herabgedrückt wird. Das Tier zeigt noch geringe Ataxie. Erst auf weitere 3,1 g NaCl (im Blut Hal 100 = Cl 79, Br 21) völlige Erholung am zehnten Tag, der Kornealreflex fehlt noch.

Kaninchen 33: 2705 g, wird mit 3,0 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,57 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,360 % Cl, Hal 100 = Cl 56,4 Br 43,6. Am vierten Tag Injektion von 4,2 g Na_2SO_4, geht sechs Stunden nach der Infusion rasch und ohne vorangegangene Besserung zugrunde. Sektion zeigt keine pathologischen Veränderungen.

Kaninchen 34: 2570 g, wird mit 2,6 g NaBr pro Kilogramm vergiftet. Chlorgehalt = 1,38 g pro Kilogramm. Blut Hal = 0,367 % Cl, Hal 100 = Cl 58,6 Br 41,4. Am dritten Tag Injektion von 1,67 g $NaNO_3$ (5 %ige Lösung). Besserung: auf weitere 1,4 g $NaNO_3$ wird dieselbe noch deutlicher. Kaninchen wird lebhaft, zeigt weniger schlaffe Muskulatur, hüpft wieder völlig sicher. Auf Ernährung mit Milch heftige Durchfälle. Es wird Kochsalz gegeben. Erholung.

Wir geben auch von diesem Falle eine gekürzte Bilanz:

	Halogenbilanz			Relat. Br-Gehalt		Körpergewicht	Hal. pro kg
	Brom		Chlor	Blut	Urin		
1. Brominjektion.	5,020	2,227	3,548	—	—	2570	1,38
Urin 1	1,152	0,511	0,840	—	37,9	—	—
Blut 1	3,868	1,716	2,708	38,8	—	2310	1,91
	0,036	0,016	0,025	—	—	—	—
	3,832	1,700	2,683	—	—	—	—
2. Brominjektion.	0,232	0,103	—	—	—	—	—
	4,064	1,803	2,683	40,3	—	—	—
Urin 2	0,703	0,312	0,509	—	38,0	—	—
$NaNO_3$-Injektion	3,361	1,491	2,174	40,7	—	2080	1,76
Urin 3	0,713	0,316	0,510	—	38,3	—	—
Blut 2	2,648	1,175	1,664	41,4	—	1985	1,43

Von diesen neun quantitativen Versuchen können wir vier von vornherein ausscheiden: zwei Versuche (Kan. 29, 30), bei denen Pneumonien aufgetreten sind und zwei weitere (Kan. 26, 33), bei denen die Tiere rasch und relativ bald nach der Injektion zugrunde gegangen sind. Ohne Zweifel hatten wir es mit besonders empfindlichen Tieren zu tun. Die übrigen fünf Kaninchen zeigten alle eine vorübergehende Besserung ihres Zustandes und wir kommen damit zum gleichen Resultat, wie bei den qualitativen Versuchen, bei denen wir in vier Fällen Besserungen beobachteten.

Nehmen wir die qualitativen und quantitativen Versuche, bei denen vorübergehende Erholung eintrat, zusammen, so ergibt sich folgendes: Die Injektionen wurden einmal mit Natrium citricum, sechsmal mit Natrium sulfuricum und zweimal mit Natrium nitricum vorgenommen. Bei drei Kaninchen (4, 27, 31) war die Besserung nicht sehr ausgesprochen und konnte den Exitus nicht aufhalten; bei sechs Kaninchen dagegen (9, 11, 14, 21, 32, 34) war eine ausgesprochene Besserung zu verzeichnen. Die vorher fast völlig gelähmten Tiere konnten sich wieder für einige Zeit frei bewegen. Eines dieser Kaninchen (11) ging infolge langdauernden Chlorentzuges zugrunde, ein zweites (Kan. 21) wurde durch Verbluten getötet, um das Gehirn zu analysieren, die übrigen wurden durch Kochsalzdarreichung am Leben erhalten. Wir haben damit in einwandfreier Weise gezeigt, daß schwere Bromsalzvergiftungen durch nicht chlorhaltige Salzinfusionen zu einer relativen Zurückbildung zu bringen sind. Für eine rasche und vollständige Entgiftung dagegen bleibt Chlorzufuhr das beste Mittel.

Was die Wirkung der Chloride bei der Bromvergiftung betrifft, so müssen wir uns vorstellen, daß die Chlorzufuhr das im Körper befindliche Brom nach rein physikalischen Gesetzen austreibt, ähnlich wie durch Brominjektionen Chlor aus dem Körper ausgetrieben wird. Dadurch tritt dann die Entgiftung ein. Entsprechend der sinkenden Bromkonzentration im Blut finden wir dann auch eine Abnahme des relativen Bromgehaltes im Urin, wie wir bei einigen unserer Versuchstiere festgestellt haben. (Vergl. z. B. Kan. 32, S. 393).

Der Einwand, daß auch durch die nicht chlorhaltigen Neutralsalze mehr Brom als Chlor aus dem Körper ausgeschwemmt werden könnte, wird durch die Tatsache widerlegt, daß das Brom auch unter dem Einfluß der Salzdiurese in relativ geringerer Konzentration im Urin erscheint, als es im Blut vorhanden ist, daß also durch die Diurese eher eine relative Bromanhäufung im Körper erfolgt (vergl. Bilanz 34, S. 393). Entsprechend dem Blutbefund nimmt auch im Ge-

hirn der relative Bromgehalt nicht ab. Untersucht wurde das Gehirn bei Kaninchen 21. Der Befund ist in der kleinen Zusammenstellung S. 389 angegeben: Kaninchen 21 verhält sich durchaus analog dem Kaninchen 20, bei dem keine Salzinfusion gemacht wurde.

5. Bromsalz- und Bromionenwirkungen.

Wenn wir zum Schluß uns noch die Frage vorlegen, worin nun eigentlich die Bromwirkung zu suchen sei, so müssen wir zuerst einige Nebenwirkungen als bei der Bromvergiftung unwesentlich ausscheiden.

Eine erste Wirkung, die durch Injektion einer hypertonischen Bromnatriumlösung hervorgerufen wird, ist eine Veränderung des osmotischen Druckes im Blut. Eine Folge davon, die Zerstörung einzelner roter Blutkörperchen und das Auftreten von Urobilin im Harn ist bereits früher erwähnt worden. Die Ausgleichung des erhöhten osmotischen Druckes geschieht im ganzen sehr rasch durch eine gewaltige Diurese mit Ausscheidung großer Halogenmengen, wie an unserm Beispiel Kaninchen 23 (Tabelle IV, S. 387) zu sehen ist. Auch die Gefrierpunktserniedrigung im Blut ist zwar stets vorhanden, aber nur geringfügig. Zum Beispiel:

Blut	Vor Injektion		Nach Injektion			Bemerkungen
	Chlor	Δ	Hal	Relat. Br-Gehalt	Δ	
Kan. 19	0,271	— 0,526	0,352	46,1	— 0,560	nach 48 Stunden
Kan. 20	0,273	— 0,549	0,340	43,7	— 0,599	am 4. Tage
Kan. 21	0,270	— 0,556	0,271	40,1	— 0,574	am 6. Tage, Sulfatinjektion.

Daraus geht hervor, daß die Veränderung des osmotischen Druckes keine so hohen Werte annimmt, daß ihr ein Einfluß auf das Vergiftungsbild zukommen könnte.

Auch der Halogenvermehrung als solcher scheint keine besondere Bedeutung zuzukommen. In einzelnen Fällen (Kan. 21) war sie überaus gering, ohne daß deswegen die Vergiftung einen andern Verlauf genommen hätte. Das normale Blut des Kaninchens zeigte nach vielen übereinstimmenden Analysen einen mittleren Chlorgehalt von 0,272 % Chlor. Der Halogengehalt schwankte auf dem Höhepunkt der Vergiftung zwischen 0,285 und 0,469 % Cl. Einzelne Kaninchen (24, 26) sind freilich bei hohem Halogengehalt (0,426 bis

0,469 %) rasch zugrunde gegangen, andere dagegen (z. B. Kan. 23 mit 0,429 % Cl) sind dabei mehrere Tage am Leben geblieben.

Ferner kann auch die durch Bromzufuhr eintretende Chlorverarmung bei der Vergiftung keine ausschlaggebende Rolle spielen. Dafür sprechen hauptsächlich unsere Versuche, bei denen sich eine ganze Anzahl schwer vergifteter Versuchstiere auch ohne Chlorzufuhr vorübergehend erholt haben. Die bestehende Chlorverarmung war dabei zum Teil eine sehr beträchtliche und gerade durch die Salzinfusion wird die Diurese in einzelnen Fällen so angeregt, daß es dadurch zu weitern Chlorverlusten kommt, während wir klinisch gleichzeitig eine erhebliche Besserung beobachten. Das mit Glaubersalz behandelte Kaninchen 21 zeigte bei einem Chlorgehalt des Blutes von nur 0,163 % Cl = 60 % der Norm eine weitgehende Erholung. Umgekehrt sahen wir Kaninchen mit noch relativ hohem Chlorgehalt rasch zugrunde gehen, z. B. Kaninchen 26 mit einem Chlorgehalt des des Blutes von 0,208 % Cl = 76,5 % der Norm.

Wir kommen deshalb zu nachstehenden Schlußfolgerungen:

1. Die Theorie der Chlorverarmung genügt nicht zur Erklärung der Wirkung der Bromalkalien. Zur Neutralisierung der Bromwirkung ist die Zufuhr von Chloriden nicht unbedingt notwendig; dieselbe kann auch durch andere Salze (Natrium sulfuricum, Natrium nitricum) wenigstens vorübergehend erreicht werden.

2. Bromsalze verursachen im Zentralnervensystem kolloidchemische Veränderungen. Die Bromionen, welche an Stelle von Chlorionen treten, ändern den Aggregatzustand der Zellkolloide, wahrscheinlich im Sinne einer stärkeren Quellung und bewirken dadurch eine Funktionsänderung der Nervenzelle.

Literatur.

1. Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden 1912. — 2. Berglund, Zeitschr. f. analyt. Chemie, XXIV, 1885. — 3. Böhm, Handbuch der Intoxikationen. — 4. Bönniger, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **7**, 2, 1909, S. 556. — 5. Ellinger und Kotake, Mediz. Klinik 1910, **38**, S. 1474. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **65**, S. 87, 1911. — 6. Fischer, Martin, H., Das Ödem. Dresden 1910. — 7. Frey, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **8**, 1, 1910, S. 29. — 8. Höber, Zeitschr. f. physikal. Chemie, LXX, 1910. — 9. Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **27**, 395; **28**, 210. — 10. Lewin, Die Nebenwirkungen

der Arzneimittel. — 11. Nencki und Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34. — 12. Steffen, Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. I. D. Zürich 1912. — 13. v. Weszelsky, Zeitschr. f. analyt. Chemie 39, 2, S. 81. — 14. v. Wyß, 1. Mitteilung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 55, S. 263, 1906. 2. Mitteilung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, S. 186, 1908. Der gegenwärtige Stand der Bromfrage in pharmakologischer und klinischer Beziehung, Epilepsia, II, S. 329.

Anmerkung: Zwischen Beendigung und Drucklegung dieser Arbeit sind zwei weitere Arbeiten erschienen, die wir hier erwähnen möchten, obschon sie nicht näher berücksichtigt werden konnten:

v. Wyß, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 345. — Januschke und Jnaba, Zeitschr. f. die gesamte experim. Medizin 1, S. 129, 1913.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung beim alizyklischen Tetrahydro-β-Naphtylamin und seinen Derivaten.

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 13 Kurven.)

Einleitung.

Die Absicht, aus der diese Untersuchung zuerst nur als Mittel zum Zweck, später aber immer mehr zur Hauptsache werdend, entsprang, war die Ermittlung eines Körpers, der innerhalb möglichst kurzer Zeit eine hohe pyrogenetische Wirkung entfalten sollte. Ein solcher Körper ist schon lange bekannt. Es ist das von E. Bamberger[1]) bei seinen klassischen Untersuchungen über die Konstitution des Naphtalins entdeckte und von W. Filehne[2]) und R. Stern[3]) zuerst pharmakologisch untersuchte alizyklische Tetrahydro-β-Naphtylamin. Von den Untersuchungen, die außerdem mit dieser eigentümlichen Substanz angestellt wurden, seien der Vollständigkeit halber diejenigen von Pick[4]), Wiechowski[5]), Sacharoff[6]) und Jonescu[7]) erwähnt.

Trotzdem diese Substanz nach der subkutanen Injektion 1,5—2° Fieber erzeugte, erschien sie für unsere Zwecke (s. die folgende Abhandlung) nicht hinreichend kräftig zu wirken; wir bemühten uns daher durch Veränderung ihrer Konstitution, d. h. vorläufig nur durch Anschieben neuer Atomgruppen an den in β-Stellung gebundenen

1) Bamberger und Müller, Ber. 21, S. 847, (1888); Bamberger und Kitschelt, Ber. 23, S. 876, (1890).

2) Bamberger und Filehne, Ber. 22, S. 777, (1889).

3) R. Stern, Virchows Arch. 115, S. 14, (1889); 117, S. 418, (1889).

4) Pick, A. e. P. P. 42, S. 399, (1899).

5) W. Wiechowski, A. e. P. P. 52, S. 417, (1905).

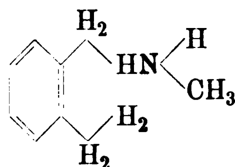
6) Sacharoff, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. VII, S. 225, (1909).

7) Jonescu, A. e. P. P. 60, S. 345, (1909).

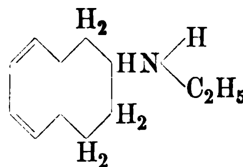
Stickstoff, Körper zu erhalten, die womöglich noch aktiver fiebererzeugend wirken sollten. Dabei stießen wir auf eine Reihe so merkwürdiger Tatsachen, daß wir uns veranlaßt sehen, dieselben schon jetzt zur allgemeinen Kenntnis zu bringen mit dem gleichzeitigen Bemerken, daß wir die Untersuchungen auf diesem Gebiete noch fortsetzen.

Für unsere ersten orientierenden Versuche stellte uns Herr Prof. E. Bamberger eine große Anzahl der von ihm dargestellten hydrierten Naphtylaminbasen in liberalster Weise zur Verfügung; wir sagen ihm dafür auch an dieser Stelle unsern besten Dank. Bei diesen ersten Versuchen fiel uns, im Vergleich zu den in der Literatur niedergelegten Befunden, die intensivere Wirkung der von uns benutzten Substanzen auf. Es erweckte dies den Verdacht, daß die von den früheren Autoren benutzten Körper unrein gewesen sind, umso mehr, als sich bei einzelnen von ihnen die Bemerkung findet, die verwendete Substanz sei ein gelbes Pulver gewesen, während das reine Chlorhydrat der Base eine schön kristallisierende farblose Substanz ist. Aus diesem Grunde haben wir uns entschlossen, auf käufliche Produkte zu verzichten und uns das nötige Material selbst herzustellen. Wir benutzten dazu die von Bamberger (a. a. O.) gegebene vorzügliche Vorschrift, die uns gestattete, die Base sogar in noch besserer Ausbeute und vollständig rein zu erhalten.

Ausgehend von dieser Base H_2 HNH_2 H_2 H_2 stellten wir eine Reihe größtenteils noch unbekannter am Stickstoff alkylierter und acylierter Substanzen dar, die wir alle hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Organismus prüften. Es waren dies die folgenden Körper:

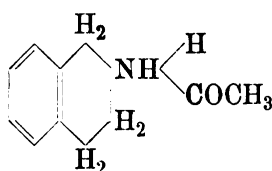


Monomethyl — [1])
chemisch und
pharmakologisch unbekannt.

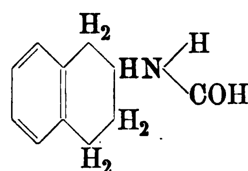


Monoaethyl —
chemisch und
pharmakologisch bekannt.

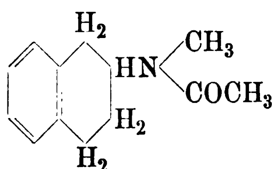
1) Auf die vollständige Ausschreibung des Namens wird hier der Einfachheit wegen verzichtet; an Stelle des Striches sollte es hier und bei den folgenden Formeln stets heißen: ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin.



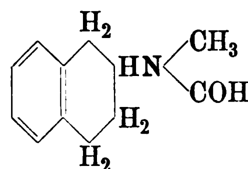
Monoacetyl —
chemisch bekannt,
pharmakologisch unbekannt.



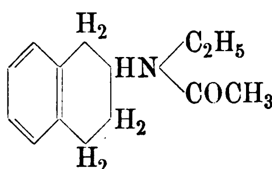
Monoformyl —
chemisch und
pharmakologisch unbekannt.



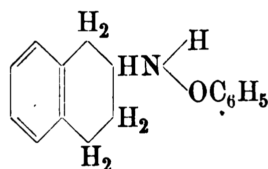
Methylacetyl —
chemisch und
pharmakologisch unbekannt.



Methylformyl —
chemisch und
pharmakologisch unbekannt.



Aethylacetyl —
chemisch bekannt,
pharmakologisch unbekannt.



Monobenzoyl —
chemisch bekannt,
pharmakologisch unbekannt.

Mit Rücksicht ferner darauf, daß das alizyklische Tetrahydro-β-Naphtylamin optisch aktiv ist, haben wir auch seine optischen Spaltungsprodukte in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen, und mit Rücksicht auf die Untersuchungen von Gros[1]) haben wir auch noch Salze der Base mit verschieden starken Säuren zum Zwecke der Prüfung des Einflusses des Dissociationsgrades auf die Wirkung hergestellt.

Im folgenden werden wir zuerst die chemische Darstellungsweise der verschiedenen Substanzen gleichzeitig mit deren Wirkung auf Pupille und Temperatur besprechen und erst nachher, der größeren Übersichtlichkeit halber, die Wirkung der verschiedenen Derivate auf Blutdruck und Atmung im Zusammenhang besprechen.

1) O. Gros, Dieses Arch. 63, S. 80, (1911); 67, S. 132, (1912).

I. Das ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin, dessen Spaltungsprodukte und Salze.

Zur Darstellung dieses Ausgangsmaterials unserer Untersuchungen ist nur sehr wenig Neues beizutragen. Die Methode von Bamberger (l. c.) ist im Prinzip kaum zu verbessern; dagegen erhielten wir die Base, wenn wir mit etwas größeren Portionen (20—25 g) arbeiteten, in Ausbeuten von 50—60 % der Theorie, und reinigten sie zum Schluß stets durch Destillation im Vacuum. Die Base siedet bei 20 mm Hg-Druck zwischen 140,0 bis 140,5° (korr.) (Bad 200—210°) und bei 12 mm Druck bei 127,3 bis 128,0° (korr.) (Bad 180—190°).

In bezug auf die Wirkung der Base erhielten wir dieselben Resultate, wie sie schon in der Literatur niedergelegt sind, ausgenommen die quantitative Differenz, die auf die größere Reinheit unseres Materials zurückzuführen ist. Wir haben deshalb gleich mit der Untersuchung der optischen Spaltungsprodukte der Base begonnen.

Wir versuchten zu diesem Zweck die Base nach der von Pope und Harvey[1]) angegebenen Methode mit Hilfe von d-Bromkamphersulfonsäure in ihre optisch aktiven Komponenten zu trennen, doch war es uns nicht möglich, die von den genannten Autoren erhaltenen günstigen Resultate zu erreichen. Wir erhielten beim Erkalten der Salzlösung stets zuerst ein Öl, aus dem allmählich ein Gemisch der beiden Antipoden auskristallisierte, das auf keine Weise zu trennen war. Viel einfacher kamen wir zum d- und l-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin (in Zukunft werden wir immer für diese Base die Abkürzung β-T gebrauchen), als wir die gewöhnliche d-Weinsäure zur Trennung verwandten.

5,0 g Base werden in etwa 5 ccm Alkohol gelöst und in etwa 200 ccm heißem Wasser suspendiert. Das Ganze wird zum Sieden erhitzt und zu der stark alkalisch reagierenden Flüssigkeit 2,55 g d-Weinsäure ($^1/_2$ Mol.) in konzentrierter wäßriger Lösung hinzugesetzt, worauf die Lösung sofort klar wird und neutral reagiert. Nach dem Filtrieren und langsamen Erkalten scheidet sich das d-Tartrat des d-β-T in schönen Kristallen aus, die nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser in $2^1/_2$ %iger Lösung im Dm-Rohr eine Drehung von + 57,80° zeigen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren des Mutterlaugenrückstandes erhält man das d-Tartrat des l-β-T, das unter den gleichen Bedingungen eine Drehung von — 0,58° aufweist.

---

1) Pope und Harvey, Journ. chem. Soc. 79, S. 74, (1901).

Aus den beiden Tartraten erhält man die optisch aktiven Chlorhydrate durch einfaches Auflösen in der berechneten Menge $^1/_{10}$ N-Salzsäure. Leider fand auch hier bei der Salzbildung teilweise Inversion statt: das d-Chlorhydrat zeigte eine Drehung von + 43,64° und einen Schmelzpunkt von 238°, das l-Chlorhydrat besaß eine Drehung von — 25,03° und einen Schmelzpunkt von 238—240°; einen prinzipiellen Einfluß für die physiologische Untersuchung konnte natürlich diese schwache Racemisierung nicht haben.

Zur ersten Orientierung über die Wirkung der beiden optisch aktiven Teile der Base wurden mittelst einer $2^1/_2$ %igen wäßrigen Lösung folgende Versuche an Fröschen ausgeführt.

Zeit	Frosch 39	Frosch 40	Frosch 42
10,57 Uhr	Inj. 1 ccm d-Chlorhydrat	Inj. 0,75 ccm d-Chlorhydrat	Inj. 1 ccm l-Chlorhydrat
10,58	—	—	Beginnende Lähmung
10,59	Lähmung	Lähmung	Atmung sehr schlecht
11,02	Atmung sehr schlecht	idem	—
11,05	Pupille erweitert	idem	Pupillenwirkung undeutlich
11,09	Cornealreflex noch vorhanden	idem	idem
11,20	Zunehmende Verschlechterung der Atmungs- und Herztätigkeit		

Ähnliche Versuche wurden noch mit Lösungen der Tartrate der d- und l-Base unternommen. Auch sie ergaben keine deutlich erkennbaren Unterschiede in der physiologischen Wirkung der beiden optisch aktiven Basen. Wenn bei den eben geschilderten Versuchen das l-Chlorhydrat eine etwas schnellere Wirkung auf Lähmung und Atmung auszuüben scheint, so tritt bei den nunmehr anzuführenden Kaninchenversuchen eher das Gegenteil in Erscheinung.

Zwei gleich große Kaninchen bekamen subkutane Injektionen von je 0,1 g d- und l-β-T-Chlorhydrat.

	Kaninchen 1, 1950 g, ♀		Kaninchen 2, 1950 g, ♂	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
9,00 Uhr	$8^1/_2$ mm	39,3°	$8^1/_2$ mm	39,3°
9,11	Inj. 0,1 g l-Chlorhydrat		Inj. 0,1 g d-Chlorhydrat	
9,29	11 mm	—	11 mm	—
9,36	—	—	—	40,3°
9,45	—	40,7°	—	—
10,06	—	—	—	42,5
10,10	—	41,5	12	—

Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
10,21 Uhr	—	—	—	43,0
10,30	11	42,0	—	—
10,46	—	—	—	43,2
10,50	—	43,0	—	—
11,26	—	—	Exitus	
12,40	—	43,2		
2,30	Exitus mit Chloroform			

Auch beim Warmblüter sind somit die Wirkungen der beiden Substanzen auf Pupille und Temperatur nahezu identisch und decken sich auch mit den von den früheren Autoren bei der racemischen Base beschriebenen. Beide Tiere wurden kurz nach der Injektion unruhig und aufgeregt, die Ohrgefäße waren stark kontrahiert, die Löffel fühlten sich kalt an. Die Sektion ergab bei beiden Kaninchen ein völlig negatives Resultat, mit Ausnahme eines ganz charakteristischen und bei allen ähnlich wirkenden Derivaten wiederkehrenden Befundes, nämlich einen in Systole maximal kontrahierten linken Ventrikel.

Es ergibt sich somit aus diesen Experimenten, daß im Gegensatz zu den Erfahrungen bei anderen Basen eine Differenz in der Wirkung zwischen den beiden optisch aktiven Körpern sowie der racemischen Base nicht besteht.

Wirkung verschiedener Salze des β-T.

Nach Versuchen, die O. Gros mit den Lokalanästhetika angestellt hat, und bei denen er gezeigt hat, daß das anästhetische Potential eines Salzes mit dem hydrolytischen Dissoziationsgrad desselben steigt, schien es uns der Mühe wert, auch vom β-T, das eine außerordentlich kräftige Base ist, verschieden stark hydrolysierbare Salze darzustellen und auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Nach den Ergebnissen der Grosschen Versuche war zu erwarten, daß das Salz einer schwachen Säure, wie Kohlensäure oder Essigsäure, im Vergleich zu einem der wenig dissoziierten Salze einer der Mineralsäuren viel stärker wirken würde. Wir waren aber nicht in der Lage, die entsprechenden bestätigenden Beobachtungen zu machen, vielmehr verhielten sich alle noch so verschiedenen Salze untereinander gleich, und die Grossche Theorie scheint daher vorläufig nur für Lokalanästhetika und bei lokaler Applikation Geltung zu besitzen.

Als Beleg für das eben Gesagte führen wir im folgenden einige

der Versuche an, die wir an Fröschen zur Entscheidung der erwähnten Frage ausgeführt haben.

Die verschiedenen Salze der Base lösten wir in äquimolekularen Mengen in Wasser auf, und zwar so, daß sie je nach ihrer Löslichkeit einer 2%igen oder 4%igen Lösung der reinen Base entsprachen. Die Lösungen wurden stets in die Lymphsäcke eines oder beider Oberschenkel injiziert.

Zeit	Frosch 1	Frosch 3	Frosch 5
6,27 Uhr	Inj. $1/2$ ccm Sulfat (4%)	$1/2$ ccm Chlorhydrat (4%)	1 ccm Nitrat (2%)
6,30	—	—	beginnende Lähmung
6,31	beginnende Lähmung	beginnende Lähmung	vollständige »
6,32	Atmung sehr schlecht	idem	idem
6,45	Cornealreflex noch da	idem	nicht mehr da
6,46	fibrill. Zuckungen	idem	—

Bei allen Fröschen starke lokale Reizung, zunehmende Verschlechterung der Atmungs- und Herztätigkeit und schließlich Exitus.

Zeit	Frosch 7	Frosch 12	Frosch 11
6,12 Uhr	Inj. 1 ccm neutr. Carbonat (2%)	$1^1/2$ ccm prim. Carbonat (1,6%)	$1/2$ ccm Acetat (4%)
6,14	beginnende Lähmung	idem	idem
6,15	vollständige »	—	—
6,16	Atmung unregelmäßig, intermittierend	schlechte Atmung	—
6,21	—	sehr schlechte Atmung	schlechte Atmung
6,23	—	Cornealreflex verschwunden	—
6,29	Cornealreflex verschwunden	—	—
6,35	—	—	sehr schlechte Atmung
6,37	—	—	Cornealreflex verschwunden
6,39	—	Herz schlägt gut	—
6,43	—	—	Herz schlägt gut
6,45	Herz schlägt langsam	—	—

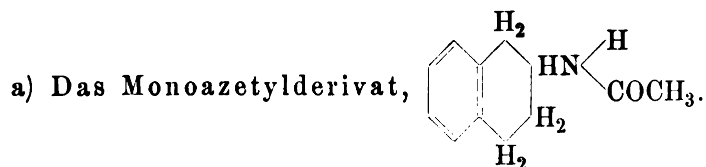
Aus allen unseren diesbezüglichen Versuchen ging zweifellos hervor, daß sich wesentliche quantitative Unterschiede in der Wirkungsstärke der verschiedenen Salze nicht nachweisen lassen, und daß allfällige kleinere Differenzen jedenfalls nicht parallel gehen den Dissoziationsgraden.

Da es auf den eben geschilderten Wegen aussichtslos erschien, zu dem eingangs erwähnten Ziele der Herstellung einer Substanz mit besonders intensiver Fieberwirkung zu gelangen, bemühten wir uns, dasselbe dadurch zu erreichen, daß wir Veränderungen am Molekül selbst vornahmen.

Wir versuchten es zuerst mit der Acylierung des β-T's. Dies schien um so mehr Aussicht auf Erfolg zu haben, als ja die Einführung einer Azetylgruppe in den basischen Rest eher eine Verstärkung der Wirkung hervorruft und andererseits oft auch eine bedeutende Entgiftung zur Folge hat. Nach welcher Richtung sich die Resultate bewegen würden, war von vornherein nicht anzugeben, da die Azetylierung bei einigen Basen zur Verstärkung, bei anderen zur Abschwächung führt. Das Azetyl-β-T ist nun wohl in seinen chemischen, nicht aber in seinen physiologischen Eigenschaften bekannt, daher unternahmen wir es, auch dieses Derivat näher zu untersuchen.

II. Substitutionsprodukte des ac-Tetrahydro-β-Naphtylamins.

a) Das Monoazetylderivat,



Die Einführung der Azetylgruppe in unser Ausgangsmaterial nahmen wir nicht nach der von Bamberger[1]) beschriebenen Art vor, der zu diesem Zweck Azetylchlorid benutzt und im höchsten Fall 50% Ausbeute erhält.

Wir erhielten bessere Resultate, indem wir beispielsweise 5 g β-T unter Kühlung durch Eiskochsalzmischung mit der doppelten Menge Essigsäureanhydrid versetzten und zur Vervollständigung der Reaktion noch $^1/_2$—1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmten. Dann wurde in warmes Wasser gegossen und erwärmt, bis alles Essigsäureanhydrid in Lösung gegangen war. Das Azetylderivat, das sich als schweres Öl abschied, wurde beim Alkalischmachen mit Sodalösung kristallinisch und konnte durch Abfiltrieren, Waschen mit viel Wasser und Umkristallisieren aus heißem Benzol leicht rein und in quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Der Schmelzpunkt der solchermaßen erhaltenen Substanz war etwas höher als der von Bamberger angegebene, nämlich bei 108—108,5°, im übrigen stimmte sie in allen Eigenschaften mit dieser überein.

1) Bamberger und Müller, Ber. 21, S. 856, (1888).

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,2224 g Substanz: 0,6219 g CO_2, 0,1603 g H_2O

$C_{12}H_{15}NO$. Ber. C 76,14 %, H 7,99 %
Gef. C 76,26 %, H 8,07 %.

Groß war unser Erstaunen, als wir bei der pharmakologischen Prüfung dieser Substanz im Vergleich zur Ausgangsbase weder eine verstärkte noch eine abgeschwächte, sondern eine direkt entgegengesetzte Wirkung wahrnahmen. Injiziert man einem Frosch das Azetylderivat, so fällt vor allem eine maximale Pupillenverengerung auf, ein Resultat, das wir nach den vorausgegangenen Erfahrungen am allerwenigsten erwartet hätten. Daneben ist die Wirkung auf Atmungs- und Herztätigkeit beim Frosch viel energischer als bei Anwendung der einfachen Base, und da namentlich die Tätigkeit des Herzmuskels stark beeinflußt wird, so erfolgt auch der Tod nach viel kürzerer Zeit, wie aus den beiden folgenden Versuchsprotokollen hervorgeht. Da das Azetylderivat in Wasser fast unlöslich ist, so wurde es, wie auch alle folgenden Acylderivate, stets in einer Mischung von zwei Teilen 96 %igem Alkohol, drei Teilen Glyzerin und fünf Teilen Wasser gelöst[1]). Auch diese Lösungen wurden der Basenlösung äquimolekular gemacht, also entweder 2 oder 4 % reiner Base entsprechend.

Zeit	Frosch 14	Frosch 15
6,15 Uhr	Inj. 1 ccm Azetyl-β-T. (2 %)	1½ ccm Azetyl-β-T (2 %)
6,18	Lähmung	beginnende Lähmung
6,19	—	Atmung sehr schlecht
6,20	Atmung sehr schlecht	—
6,23	—	Pupillle stark verengt
6,24	Pupille stark verengt	—
6,25	starke lokale Reizung	idem
6,39	—	Exitus (Herzstillstand)
6,40	Herz schlägt sehr schlecht	—

Beim Kaninchen tritt die ebenerwähnte Umkehrung in der Wirkung noch viel deutlicher und klarer hervor als beim Frosch. Während nach einer Injektion der Ausgangsbase die Tiere sehr rasch unruhig werden, kalte Löffel bekommen, krampfartige Erscheinungen zeigen, und schließlich an Erstickung und Herzstillstand zugrunde gehen, ertragen sie das Azetylderivat ohne Störung ihres Wohlbefindens,

1) Durch besondere Versuche wurde vorher festgestellt, daß das Lösungsmittel selbst, abgesehen von einer sehr geringen und rasch vorübergehenden Lähmung, keinerlei andere Wirkung ausübt.

auch die Ohrgefäße zeigen keine Verengerung. Besonders interessant ist aber der Parallelismus zwischen Pupillen- und Temperaturwirkung. Oben ist beschrieben worden, wie nach einer Injektion einer kleinen Dosis der Base sehr bald maximale Mydriasis und eine Temperatursteigerung um volle 3° C eintrat; der folgende Versuch soll zeigen, daß bei Anwendung der azetylierten Base das Gegenteil, Miosis und ziemlich beträchtliche Temperatursenkung sich einstellt.

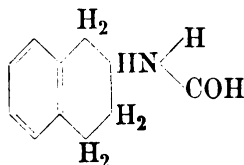
Kaninchen 3. 1930 g.

Zeit	Pupille	Temperatur
9,00 Uhr	$9^1/_2$ mm	39,4°
9,01	subkutane Injektion 0,1 g Azetyl-β-T	
9,25	8	38,9
9,45	7	38,4
10,05	7	38,8
11,00	7	39,1
12,10	8	39,1
3,00	$9^1/_2$	39,5

Es ist somit beim Azetyl-β-T eine komplette Umkehrung der sämtlichen Wirkungen gegenüber der Base eingetreten.

Diese interessante Tatsache legte natürlich den Wunsch nahe, auch die Wirkungsänderung kennen zu lernen, die bei der Substituierung durch andere Säurereste zustande kommt.

b) Das Monoformyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin,



Die Einführung des Formylrestes an den Stickstoff der Base bereitet keine Schwierigkeiten. 3 g β-T werden mit der gleichen Gewichtsmenge konzentrierter Ameisensäure (Kahlbaum) im Einschlußrohr ohne Kondensationsmittel während einiger Stunden auf 150—160° erhitzt. Das Rohr öffnet sich unter schwachem Druck, der Inhalt wird mit Wasser herausgespült, mit Soda alkalisch gemacht und das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen. Es enthält noch unverändertes Ausgangsmaterial, von dem es durch Einleiten eines kräftigen Stromes feuchter Kohlensäure und Abfiltrieren des gebildeten Basenkarbonates getrennt wird. Zur vollständigen Reinigung wird schließlich noch mit wenig verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt und die ätherische Lösung über geglühtem Natrium-

sulfat getrocknet. Der Rückstand der Ätherlösung wird mit wenig Benzol aufgenommen und über Nacht im Kühlraum stehen gelassen, worauf sich das Formylderivat in schönen, strahlig angeordneten, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 61° ausscheidet. Unlöslich ist es in Ligroin und in kaltem Wasser, in heißem Wasser etwas löslich, in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol leicht bis spielend löslich. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

I. 0,4254 g Subst.: 1,1787 g CO_2, 0,2872 g H_2O
II. 0,1966 g Subst.: 0,5447 g CO_2, 0,1325 g H_2O

$C_{11}H_{13}NO$. Ber.: C 75,38 %, H 7,48 %
Gef.: C I. 75,57 %, H I. 7,56 %
II. 75,56 %, II. 7,54 %.

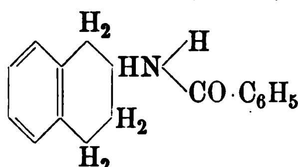
Mit dieser Substanz, gelöst in der oben erwähnten Alkohol-Glyzerin-Wassermischung wurden bei Fröschen folgende Versuche ausgeführt:

Zeit	Frosch 49	Frosch 50
8,46 Uhr	Inj. 1 ccm Formyl-β-T (2 %)	Inj. $1^1/_2$ ccm idem
8,48	beginnende Lähmung	idem
8,49	maximale Miosis	idem
	Atmung sehr schlecht	
9,02	Cornealreflex noch vorhanden	idem
	Atmung fast 0	
9,10	Herztätigkeit sehr schlecht	idem
9,20	Cornealreflex verschwunden	idem

Das Formylderivat besitzt also qualitativ denselben Charakter wie das Azetylderivat, quantitativ scheint es fast noch intensiver auf Pupille, Atmung und Herz zu wirken. Auch beim Kaninchen treten ähnliche miotische und temperatursenkende Erscheinungen, wie wir sie beim Azetyl-β-T kennen gelernt, hervor (siehe weiter unten Kaninchen 12).

Da uns auch

c) Das Benzoyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin,



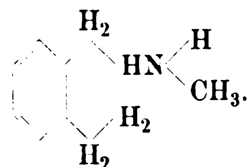
zur Verfügung stand[1]), so brachten wir diese Acylverbindung ebenfalls zur Applikation. Doch konnte beim Kaninchen, abgesehen von einer kleinen Temperatursteigerung, die ebensogut auf Reizwirkung

1) Präparat von Prof. E. Bamberger.

beruhen konnte (es wurden 0,34 g gelöst in 5 ccm Alkohol, 3 ccm Äther und 4 ccm Olivenöl subkutan injiziert), keine weitere Wirkung wahrgenommen werden. Dieses negative Ergebnis rührt jedenfalls nur von der außerordentlichen Schwerlöslichkeit und dementsprechend auch schweren Resorbierbarkeit der angewandten Verbindung her.

Auf die Untersuchung weiterer Säurederivate unserer Ausgangsbase vorläufig verzichtend (dies soll später nachgeholt werden) wandten wir uns nun, um unserem ursprünglichen Ziele näher zu kommen, der Alkylierung des Amins zu. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß der Eintritt von Methylgruppen häufig basische Körper besonders geeignet für Einwirkungen auf das Zentralnervensystem macht, haben wir unsere diesbezüglichen Untersuchungen begonnen mit der Methylierung der Base.

d) Das Monomethyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin,



Die Darstellung der einfach methylierten Base wurde durch Anwendung verschiedener Methylierungsverfahren versucht, doch erreichte keines die noch nicht lange bekannte günstige Wirkungsweise des Dimethylsulfats.

5 g β-T in der zehnfachen Menge trockenen Äthers werden mit 2,14 g (= $^1/_2$ Mol.) Dimethylsulfat (ebenfalls in trockenem Äther gelöst) zusammengebracht. Die Lösung trübt sich sehr rasch, es beginnt die Ausscheidung von kristallinischem methylschwefelsaurem Salz, die nach einstündigem Schütteln beendet erscheint. Nach dem Abfiltrieren vom kristallinischen Rückstand und Waschen desselben mit trockenem Äther, wird die gesamte Äthermenge eingedunstet und das von ihr hinterlassene, beinahe reine Öl im Vacuum destilliert. Der Siedepunkt stellt sich bei einem Druck von 21 mm Hg auf 139,2—139,8° (Thermometer im Dampf) (Badtemperatur 190—200°).

Monomethyl-β-T ist ein farbloses, leicht bewegliches und stark lichtbrechendes Öl von schwachem, an die Ausgangsbase erinnerndem Geruch, das begierig Kohlensäure anzieht und sich an der Luft allmählich bräunt. In den organischen Solventien ist es spielend löslich, in heißem Wasser sehr schwer, in kaltem etwas leichter löslich, während es selbst in der Kälte nur spurenweise Wasser auflöst. Es besitzt die Dichten $D\frac{0^\circ}{4^\circ} = 1{,}022$ und $D\frac{20^\circ}{4^\circ} = 1{,}009$.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

I. 0,1950 g Subst.: 0,5853 g CO_2, 0,1632 g H_2O
II. 0,2723 g Subst.: 0,8185 g CO_2, 0,2273 g H_2O

$C_{11}H_{15}N$	Ber.:	C 81,92 %,	H 9,38 %
	Gef.:	I. C 81,86 %,	I. H 9,37 %
		II. C 81,96 %,	II. H 9,34 %

Das Chlorplatinat ist schwer löslich in heißem, noch schwerer in kaltem Wasser; es kristallisiert daraus in feinen, breiten Täfelchen, die bei 215—216° unter Zersetzung schmelzen. Die Platinbestimmung ergab folgende Werte:

I. 0,1170 g Subst.: 0,0310 g Pt
II. 0,1089 g Subst.: 0,0288 g Pt

$C_{22}H_{32}N_2Cl_6$ Pt	Ber.: Pt	26,64 %
	Gef.: Pt	I. 26,50 %
		II. 26,45 %

Das Chlorhydrat der Base ist in Wasser sehr leicht, in heißem Alkohol ziemlich leicht, in kaltem etwas schwerer löslich und weist nach dem Umkristallisieren aus dem letzteren Lösungsmittel den nicht ganz scharfen Schmelzpunkt 120—125° auf, Zersetzung erfolgt bei etwa 140°. Die Chlorbestimmung ergab folgende Werte:

0,2013 g Subst.: 0,1459 g AgCl

$C_{11}H_{15}N$ HCl	Ber.: Cl	17,95 %
	Gef.: Cl	17,93 %

Aus dem oben erwähnten methylschwefelsauren Salz, das aus der Hälfte des Ausgangsmaterials entsteht, gewinnt man das letztere durch Versetzen mit Kalilauge und Ausäthern zurück.

Mit dem Monomethyl-β-T-Chlorhydrat wurden eine Reihe von Tierversuchen ausgeführt. Bei denselben stellte sich heraus, daß diese Substanz bedeutend kräftiger und rascher giftig wirkt, als das nicht alkylierte Amin, aber in derselben Richtung wie dieses, sie übertrifft auch das weiter unten zu besprechende Äthylderivat im pyrogenetischen Effekt.

Zeit	Frosch 45	Frosch 46
5,06 Uhr	Inj. 1/2 ccm Monomethyl-Chlorhydrat (4 %)	Inj. 1 ccm idem
5,08	—	beginnende Lähmung
5,10	beginnende Lähmung	—
5,11	—	schlechte Atmung

Zeit	Frosch 45	Frosch 46
5,13 Uhr	schlechte Atmung	—
5,16	lokale Reizung	idem
5,18	—	Pupille erweitert
5,20	Pupille erweitert	—
5,26	—	Atmung fast sistiert
5,28	Atmung fast sistiert	—
5,29	Cornealreflex verschwunden	idem

Was diese Substanz aber in besonderer Weise für unsere Zwecke brauchbar macht, das ist der bei höheren Tieren fast momentan auf die intravenöse Injektion folgende Aufstieg der Temperatur, der nach Anwendung von nicht alkylierter Base erst wesentlich später eintritt, wie folgender Parallelversuch beweist.

	Kaninchen 46, 1900 g ♀		Kaninchen 47, 1900 g ♀	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
5,45 Uhr	$9^1/_2$ mm	39,8°	$8^1/_2$ mm	39,7°
5,48—50 intravenöse Injektion in die Ohrvene:				
	1 ccm β-T-Chlorhydrat (2 %)		1 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat (2 %)	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
5,50	10	—	11	starke Krämpfe
5,55	$11^1/_2$	—	$11^1/_2$	—
5,58	—	39,7	12	40,2
6,08	$11^1/_2$	40,1	12	40,2
6,18	$10^1/_2$	40,2	$11^1/_2$	40,1
6,28	$10^1/_2$	40,25	$10^1/_2$	39,8
6,38	$10^1/_2$	40,2	$10^1/_2$	39,8
6,48	$10^1/_2$	40,4	$10^1/_2$	39,8
6,58	11	40,2	$10^1/_2$	39,8
7,08	11	40,0	$10^1/_2$	39,8

Beide Tiere erholen sich von diesen kleinen Dosen sehr gut, sie bekommen am nächsten Tage wieder eine Einspritzung, dieses Mal aber in umgekehrter Reihenfolge.

	Kaninchen 46		Kaninchen 47	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
4,15 Uhr	9 mm	39,4°	$8^1/_2$ mm	39,4°
4,23—25 intravenöse Injektion in die Ohrvene:				
	1 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat (2 %)		1 ccm β-T-Chlorhydrat (2 %)	
4,30	11	39,9	11	39,8
	Strarke Krämpfe		Fast keine Krämpfe	
4,35	11	40,3	11	40,1
4,40	$11^1/_2$	40,2	$11^1/_2$	40,1
5,00	$11^1/_2$	40,1	11	40,2

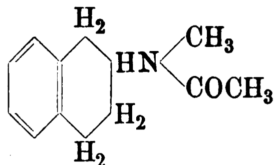
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
5,20	11	39,9	$10^1/_2$	40,4
5,40	$9^1/_2$	39,9	10	40,5
6,00	$9^1/_2$	39,9	10	40,3
7,00	9	39,7	9	39,6

Auch von diesen Injektionen erholen sich die Kaninchen ausgezeichnet, während sie bei Anwendung höherer Dosen, die auch höheren und länger dauernden Temperaturanstieg bewirken, in relativ kurzer Zeit eingehen.

Die Durchsicht der von den übrigen Autoren zur Erzeugung des Fiebers angewendeten Dosen der Base ergibt, daß durchschnittlich, um bei Kaninchen von etwa 2000 g Gewicht eine Temperatursteigerung von 1,5—2° zu bewirken, 6—7 cg verbraucht wurden, während bei unseren Versuchen 3 cg Monomethyl-β-T und oft schon viel weniger ausreichend waren, um einen äquivalenten Effekt zu erreichen (siehe vor allem auch die folgende Abhandlung).

Die oben erwähnte merkwürdige Umkehrung der Wirkung nach Ersatz des einen am Stickstoff gebundenen Wasserstoffatoms durch einen der erwähnten Säurereste (Azetyl, Formyl) ließ uns natürlich mit Spannung das Ergebnis einer kombinierten Acylierung und Alkylierung erwarten. Nach den von uns ausgearbeiteten und bereits erwähnten Methoden führten wir in das Monomethyl-β-T sowohl den Azetylrest, wie auch den Formylrest ein.

e) Das Methyl-Azetyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin,



Rohes Monomethyl-β-T wird unter starker Kühlung mit der doppelten Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid versetzt und eine halbe Stunde auf Wasserbadtemperatur erwärmt. Nachdem das überschüssige Anhydrid mit Wasser gelöst ist, wird mit Soda alkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen und mit einem kräftigen Strom feuchter Kohlensäure von eventuell noch unveränderter Base befreit. Die ätherische Lösung hinterläßt nach dem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat einen gelblichen Syrup, der nicht zum Erstarren zu bringen ist und sich auch nur schlecht im Vacuum destillieren läßt. Der Siedepunkt schwankt zwischen 190° bis 210° bei einem Druck von 17 mm Hg und einer Badtemperatur von 230—260°. Es findet schwache Zersetzung statt. Der Geruch

der Substanz ist schwach und nicht unangenehm, an den Geruch des Monomethylderivates erinnernd. In organischen Lösungsmitteln ist das Methyl-Azetyl-β-T leicht, in Wasser sehr schwer löslich.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,3643 g Subst.: 1,0134 g CO_2, 0,3070 g H_2O

$C_{13}H_{19}NO$ Ber.: C 76,04%, H 9,33%

Gef.: C 75,87%, H 9,43%

Auch mit dieser Substanz wurden zur Orientierung zuerst Versuche an Fröschen vorgenommen. Sie wurde wie bisher in der Base aequimolekularer Menge in der Mischung von zwei Teilen Alkohol, drei Teilen Glyzerin und fünf Teilen Wasser gelöst.

Zeit	Frosch 47	Frosch 48
11,26 Uhr	Inj. 1/2 ccm 4%iger Lösung	Inj. 1 ccm 4%iger Lösung
11,27	—	beginnende Lähmung
11,29	beginnende Lähmung	Atmung schlecht
11,30	Atmung schlecht	Miosis, starke lokale Reizung
11,33	starke lokale Reizung	—
11,35	Miosis	—
12,10	Cornealreflex sehr schwach	verschwunden

In ihrer Wirkung auf Frösche zeigt also die Methyl-Azetylverbindung keinen hervorspringenden Unterschied gegenüber dem Monoazetylderivat speziell mit Rücksicht auf die Pupille. Anders ist dagegen der Effekt bei Kaninchen. Zum besseren Vergleich stellen wir die Wirkung des einheitlich und kräftig wirkenden Monometylderivates bei diesen Tieren der Wirkung seiner Azetylverbindung gegenüber.

	Kaninchen 6, 1950 g ♂		Kaninchen 7, 2050 g ♂	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
3,29 Uhr	10 1/2 mm	39,05°	11mm	39,2°
3,30 subkutane Injektionen:				
	0,105 g Monomethyl-β-T-Chlorhydrat		0,114 g Methyl-Azetyl-β-T	
3,41	—	—	11	39,1
3,50	12	39,8	—	—
	Starke Unruhe, Krämpfe kalte Löffel			
4,00	—	—	12	—
4,05	—	—	—	39,0
4,15	12 1/2	40,3	—	—
4,20	—	—	12 1/2	38,8
			Unruhe, Krämpfe	

Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
4,30 Uhr	13	41,0	—	—
4,50	—	—	$12^1/_2$	38,6
5,00	13	42,6	—	—
5,15	Exitus		—	—
5,30	Sektion ergab stark kontrahierten		$12^1/_2$	38,6
6,40	linken Ventrikel		—	39,2
			vollständige	Erholung.

Diese zwei Versuche zeigen erstens, daß das Monomethyl-β-T, wie bereits erwähnt, außerordentlich wirksam und sehr giftig ist und daß zweitens das Methylazetylderivat nicht, wie aus den Froschversuchen zu erwarten gewesen, eine Miosis hervorruft, sondern sogar die Pupille deutlich erweitert. Auch zeigte das Tier nicht immer wie beim reinen Azetyl-β-T warme Löffel; es war auch wesentlich unruhiger, einmal stellten sich sogar Krampfanfälle ein und trotzdem ging die Temperatur langsam aber stetig hinunter. Es besitzt demnach dieser Körper sowohl einen Teil der Wirkungen des Monomethyl-βT's (Pupillenerweiterung), als auch des Monoazetylderivats (Temperatursenkung), mit andern Worten, es liegt eine Kombination der Grundwirkungen der beiden reinen Monosubstitutionsprodukte vor. Dieses eigentümliche, unerwartete Verhalten des alkylierten Azetylderivates läßt jedenfalls darauf schließen, daß im Organismus ein Teil der Substanz verseift wird. Es entsteht eine gewisse Menge des Monomethylderivates, die nicht nur genügt, um die miotische Wirkung des Methylazetyl-β-T's aufzuheben, sondern sie ins Gegenteil zu verwandeln, die ferner auch vorübergehend Gefäßkonstriktion im Ohr, Unruhe und Krämpfe hervorruft, die aber nicht genügt, um auch auf die Temperatur ihren Einfluß geltend zu machen. Es deckt sich diese Erscheinung auch mit den bei andern Basen (Atropin, Scopolamin) gemachten Beobachtungen, daß am empfindlichsten und schnellsten von allen Organen die Pupille reagiert falls sie überhaupt spezifisch durch die betreffende Substanz affiziert wird. Um uns darüber klar zu werden, wie die vom Organismus nicht verseifte Substanz auf die Pupille wirkt, brachten wir die gleichen Lösungen der beiden Substanzen zur lokalen Applikation auf das Kaninchenauge, in der Voraussetzung, daß hier infolge mangelnder Resorptionsfähigkeit auch keine Verseifung eintreten kann. Das Bild wurde leider ziemlich beeinträchtigt durch eine starke Konjunktivitis, die sich beim Einträufeln der Alkohol-Glyzerin-Wasserlösung des Methyl-Azetylderivates bildete, doch ließ sich immerhin eine deutliche Pupillenver-

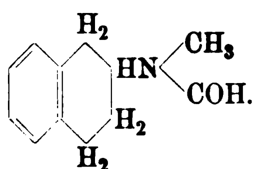
engerung am betreffenden Auge wahrnehmen, während das andere Auge Mydriasis ohne Reizerscheinungen aufwies.

Kaninchen 8, 2000 g ♀

Zeit	rechtes Auge	linkes Auge
10,55 Uhr	$9^1/_2$	$9^1/_2$
10,58	1 Tropf. Methyl-Azetyl-Lösung	1 Tropfen Monomethyllösung
11,04	1 » » » »	1 » »
11,10	9 mm	11 mm
11,16	starke Entzündung	$11^1/_2$
11,25	$8^1/_2$	12
12,00	9	12
1,10	9	12

Es ist dies ein indirekter Beweis dafür, daß die nach der Injektion von Methyl-Azetyl-β-T auftretende Mydriasis tatsächlich auf eine Verseifung der Azetylgruppe und Freiwerden des Monomethylderivates der Base zurückzuführen ist. Einen noch deutlicheren Beweis für diese Annahme bildet das Verhalten der Substanz bei den später zu erwähnten Blutdruckversuchen. Der Umstand, daß beim Frosch im Gegensatz zum Kaninchen die miotische Wirkung vorherrscht, läßt darauf schließen, daß im Froschkörper die Verseifungsfähigkeit wahrscheinlich eine geringere ist und infolgedessen die unveränderte Substanz mit ihrer prädominierenden Acylwirkung ihren pupillenverengenden Einfluß ausübt.

f) Das Methyl-Formyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin,



2,0 g Monomethyl-β-T werden im Einschlußrohr mit der gleichen Gewichtsmenge konzentrierter Ameisensäure während 6 Stunden auf 150° erhitzt. Nach dem Öffnen des Rohres wird der Inhalt mit Wasser herausgespült, mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Trennung von eventuell noch beigemengtem, unverändertem Monomethyl-β-T erfolgt gleich wie beim Methyl-Azetylderivat, die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Destillation erweist sich das Methylformyl-β-T als ein fast farbloser Syrup, der sich an der Luft bräunt, in Wasser sehr schwer, in organischen

Solventens dagegen leicht löslich ist. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,1695 g Subst.: 0,4688 g CO_2, 0,1368 g H_2O

$C_{12}H_{12}NO$. Ber.: C 75,33 %, H 8,97 %

Gef.: C 75,43 %, H 9,03 %.

Von den orientierenden Froschversuchen über Pupillen- und Allgemeinwirkungen seien zwei Beispiele erwähnt:

Zeit	Frosch 51	Frosch 52
9,32 Uhr	Inj. 1 ccm Methyl-Formyl-β-T 2%	Inj. 1½ ccm idem
9,33	—	beginnende Lähmung
9,35	beginnende Lähmung	—
9,38	—	Atmung schlecht, starke lokale Reizung
9,40	Atmung schlecht, starke lokale Reizung	—
9,43	—	schwache Pupillenverengerung
9,45	keine deutliche Pupillenwirkung	—
9,54	Atmung fast sistiert.	idem

Bei diesen Versuchen ist nur auffallend die im Vergleich zum Methyl-Azetylderivat viel undeutlichere Pupillenwirkung; man hat beinahe den Eindruck, als ob die Pupille hin- und herschwanke, ob sie mehr dem Einfluß der Formylgruppe (Verengerung) oder dem des Methylderivates (Erweiterung) folgen soll. Bei den nun zu schildernden Kaninchenversuchen kamen die beiden entgegengesetzten Wirkungen viel ausgesprochener zum Vorschein.

Bei zwei Kaninchen wurden die Formyl- und die Methyl-Formylverbindung, beide in der bekannten Alkohol-Glyzerin-Wassermischung, subkutan injiziert.

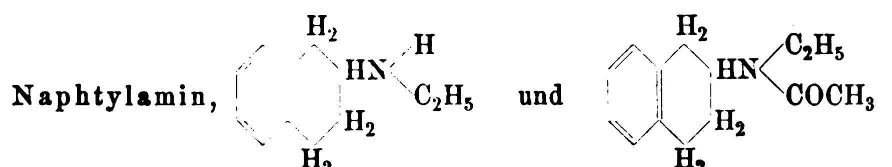
	Kaninchen 11, 2350 g ♂		Kaninchen 12, 2500 g ♂	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
10,00 Uhr	9½ mm	39,1°	9 mm	40,9°
10,10	Inj. 0,127 g Methyl-Formyl-β-T		Inj. 0,120 g Formyl-β-T	
10,35	—	—	8	40,2
10,40	11½	38,8	—	—
11,00	12	38,8	8	40,4
11,30	12	38,5	—	—
11,35	—	—	8	40,8

Beide Tiere zeigen fast keine Nebenerscheinungen und erholen sich sehr gut. Im übrigen ist das Verhalten der Tiere genau ent-

sprechend dem bei Anwendung des Methyl-Azetylderivates beobachteten. Die Körpertemperatur wird eher etwas herabgesetzt, weil offenbar in dem Gesamtmolekül die Formylgruppe die ausschlaggebende Wirkung entfaltet. Daß aber auch hier ein kleiner Teil des Formylderivates verseift wird und dadurch eine wirksame Menge Monomethyl-β-T entsteht, beweist die Pupillenerweiterung. Es geht aus diesen Beobachtungen mit den beiden doppelt substituierten Präparaten hervor, daß die Pupille viel empfindlicher reagiert auf das Methyl- als auf das Formylderivat, während umgekehrt die Wärmezentren mehr durch letzteres beeinflußt werden.

Schließlich wurden auch noch

g) Das Monoäthyl- und das Äthyl-Azetyl-ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin,



hinsichtlich ihrer Wirkung auf Pupille und Temperatur untersucht. Das erstere wurde in Form seines Nitrates[1]) in wäßriger Lösung, das zweite in Alkohol-Glyzerin-Wassermischung, beide äquimolekular einer 2%igen Lösung der Ausgangsbase angewendet.

Zeit	Frosch 43	Frosch 44
3,24 Uhr	Inj. 1 ccm Monoäthyl-β-T	Inj. 1 ccm Äthyl-Azetyl-β-T
2,26	beginnende Lähmung	idem
3,28	Atmung schlecht	idem
3,34	Pupille etwas erweitert	Pupille etwas verengt
3,37	Atmung fast sistiert	idem
3,40	Herz schlägt schlecht	idem
3,41	Deutliche Mydriasis	Deutliche Miosis
3,47	Cornealreflex verschwunden	noch schwach

Typisch ist auch hier wieder der Unterschied zwischen der Wirkung der monalkylierten Base und ihrer Azetylverbindung auf die Pupille.

Die Äthyl-Azetylverbindung scheint, wenn sie einem Kaninchen injiziert wird, keine Verseifung zu erleiden; sie scheint gleich zu wirken wie die Monoazetylverbindung, im Gegensatz zu den azetylierten und formylierten Methylbasen.

---

1) Präparat von Prof. E. Bamberger.

	Kaninchen 4, 1800 g ♂		Kaninchen 5, 1800 g ♂	
Zeit	Pupille	Temperatur	Pupille	Temperatur
8,50 Uhr	$8^1/_2$ mm	39,0°	$10^1/_2$ mm	39,4°
8,53	Inj. 0,09 g Monoäthyl-β-T		Inj. 0,09 g Methyl-Azetyl-β-T	
8,55	Krämpfe, sehr unruhig		keine Unruhe	
8,58	$10^1/_2$	—	—	—
9,01	—	39,3	—	—
9,10	—	39,6	$8^1/_2$	39,2
9,45	—	38,9	8	39,0
10,26	—	39,8	$8^1/_2$	39,4
10,55	$11^1/_2$	—	—	—
11,00	Exitus letalis		—	—
11,50	—	—	$8^1/_2$	39,4
			vollständige Erholung	

Die Sektion bei Kaninchen 4 ergibt wie früher äußerst stark kontrahierten, blaßroten linken Ventrikel, gegenüber einem ziemlich schlaffen, blauschwarz gefärbten, rechten Ventrikel.

Auffallend ist bei der Äthylbase die geringe temperatursteigernde Wirkung angesichts ihrer großen Giftigkeit für Atmung und Herztätigkeit. Diese Giftwirkung ist viel stärker ausgeprägt, als bei der Ausgangsbase; der Beobachtung von Stern, daß auch der pyrogenetische Effekt ein viel größerer sei, müssen wir jedoch einen gegenteiligen Befund entgegenhalten. Es ist dieses Verhalten ein neuer Beweis dafür, daß die Alkylierung mit Methyl- und Äthylgruppen am Stickstoff einer Base durchaus nicht einen gleichartigen pharmakologischen Effekt zu bedingen braucht.

III. Wirkung des ac-Tetrahydro-β-Naphtylamins und seiner Derivate auf den Blutdruck.

Einleitend möchten wir bemerken, daß wir für diese Experimente fast nur Hunde verwendeten, da einige orientierende Versuche bei Kaninchen und Katzen durchaus keine klaren Ergebnisse hatten, wie dies übrigens schon aus der Literatur zu ersehen ist[1]). Im Folgenden werden wir demgemäß auch nur über die Experimente an Hunden berichten und zwar dergestalt, daß wir zuerst die reinen Wirkungen der Ausgangsbase und ihrer Monosubstitutionsprodukte, dann die Ergebnisse der wiederholten Baseninjektionen und endlich die Wirkungsweise der disubstituierten Basen (also Alkyl-Acyl-Verbindungen)

1) Siehe z. B. R. Stern, a. a. O. und W. Wiechowski, a. a. O.

besprechen. (Auch hier werden wir, wie früher, für das als Ausgangsmaterial dienende alicyklische Tetrahydro-β-Naphtylamin, die Abkürzung β-T gebrauchen.)

Die Tiere bekamen alle zur Einleitung der Narkose vor dem Versuch Paraldehyd in entsprechender Menge; nach 1 bis $1^1/_2$ Stunden wurden sie aufgebunden und in schwacher Äthernarkose operiert. Es wurde stets die linke Arteria carotis mit dem Hg-Manometer verbunden, in die gleichseitige Vena jugularis wurden die Injektionen gemacht. Alle verwendeten Lösungen waren einer 0,5 $^0/_0$igen Lösung von β-T-Chlorhydrat äquimolekular, so daß also 1 ccm stets 4 mg reiner Ausgangsbase entsprach. Die Tiere wurden immer tracheotomiert und atmeten spontan unter Luft-Sauerstoffzufuhr. Die Atmungsgröße wurde im Nebenschluß zur Sauerstoffzuleitung von einem Paraffin-Wasser-Schwimmer aufgezeichnet. Die gleichzeitige Temperaturmessung während der Blutdruckversuche wurde unterlassen, weil, wie schon längst bekannt, derartige Messungen bei aufgebundenen Tieren ohne besondere Schutzvorrichtungen wertlos sind.

Am schönsten und klarsten tritt die blutdruckerhöhende Wirkung, die nach Untersuchung früherer Autoren hauptsächlich auf einer Steigerung des peripheren Gefäßtonus beruht, beim β-T und bei seiner Monomethylverbindung zutage. Sie beginnt oft schon während der Injektion von 1 ccm = 4 mg, jedenfalls aber spätestens einige Sekunden nachher. Bei der Ausgangsbase beträgt sie im Mittel 61 mm Hg, d. h. bei einem mittleren Blutdruck von 148 mm = 41 $^0/_0$. Beim Monomethyl-β-T ist sie um etwa das Doppelte kräftiger, nämlich im Durchschnitt 117 mm (bei einem mittleren Blutdruck von 133 mm macht dies 88 $^0/_0$ aus). Es ergibt sich somit ein gewisser Parallelismus zwischen der Aktivität von Ausgangsbase und Monomethyl-β-T mit Rücksicht auf Fieberwirkung einerseits und Blutdrucksteigerung anderseits; hier wie dort wirkt das Monomethyl-β-T etwas rascher und intensiver. Wenn der Druck auf der Höhe angelangt ist, werden die Pulsationen des Ventrikels häufig viel kräftiger, ausgiebiger und langsamer. Meist bleibt auch die Atmungsgröße und -frequenz nicht unbeeinflußt; beide nehmen um ein beträchtliches zu, wenn nicht infolge zu großer Dosen plötzlich Atmungslähmung eintritt, wie wir dies auch beobachten konnten (Hund 4).

Auch bei diesen Versuchen verhielt sich das Monoäthyl-β-T wesentlich anders als das Methylderivat. Die Steigerung des Blutdruckes beträgt hier nur 33 $^0/_0$ (von 150 auf 200 mm), dafür ist aber die erregende Wirkung auf das Atmungszentrum eine bedeutendere.

Die Atmungsgröße steigt mitunter bis auf das 10 bis 15fache unbeschadet der Zahl der Atemzüge. Nach einiger Zeit folgt dann meist eine kleine Erholung, dann wiederholt sich der Anfall aufs neue, begleitet von einer beträchtlichen Blutdrucksenkung, und das ganze Spiel geht während etwa 40 Minuten so weiter bis zur allmählichen gänzlichen Beruhigung und Erholung. Man bekommt also alterierende Phasen von normaler Atmung und Blutdrucksteigerung und solchen hochgradiger dyspnoischer Atembewegung und Überventilation unter gleichzeitiger Blutdrucksenkung.

Verhalten des Blutdrucks bei mehrmaliger Injektion derselben Base.

Pick[1]) gibt an, daß er beim Hund bei Injektion von β-T-Chlorhydrat in Dosen von 3—5 cg eine beträchtliche Blutdrucksteigerung erhielt, die aber bei erneuter Injektion nicht mehr zu erzielen war. Jonescu[2]) erhielt bei Hunden nach Injektionen von 0,5—1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht stets wieder Steigerungen, bei Kaninchen blieb die Steigerung oft hinter der ersten zurück oder sie fiel ganz aus.

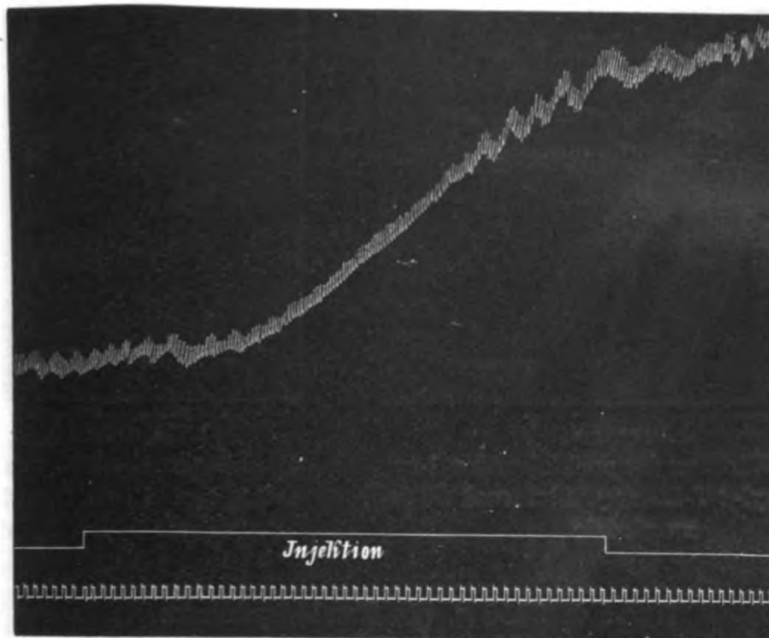
Bei allen Versuchen, die wir sowohl mit dem β-T, als auch mit seinen Monoalkylderivaten anstellten, erhielten wir nach der ersten Injektion (wir spritzten selten mehr als 1 ccm ein, entsprechend 4 mg reiner Base) eine mehr oder weniger starke Blutdrucksteigerung, nach jeder nächsten Injektion derselben Base aber stets eine deutliche und oft beträchtliche, allerdings nur vorübergehende Senkung ohne nachträgliche Steigerung.

Injiziert man dann aber in diesem refraktären Stadium eine der andern Basen beim gleichen Tier, so tritt meistens das erste Mal wieder eine Steigerung des Druckes ein, aber auch nur für einmal; bei einer wiederholten Injektion fehlt jede Wirkung oder es stellt sich deutliche Senkung ein: das Tier reagiert somit stets von der zweiten Injektion derselben Base an überhaupt nicht mehr auf das betreffende Präparat oder nur mit Senkung des Blutdruckes. Als hübsches Beispiel hierfür sei der folgende Versuch wiedergegeben (s. Kurve I, Ia, Ib und Ic).

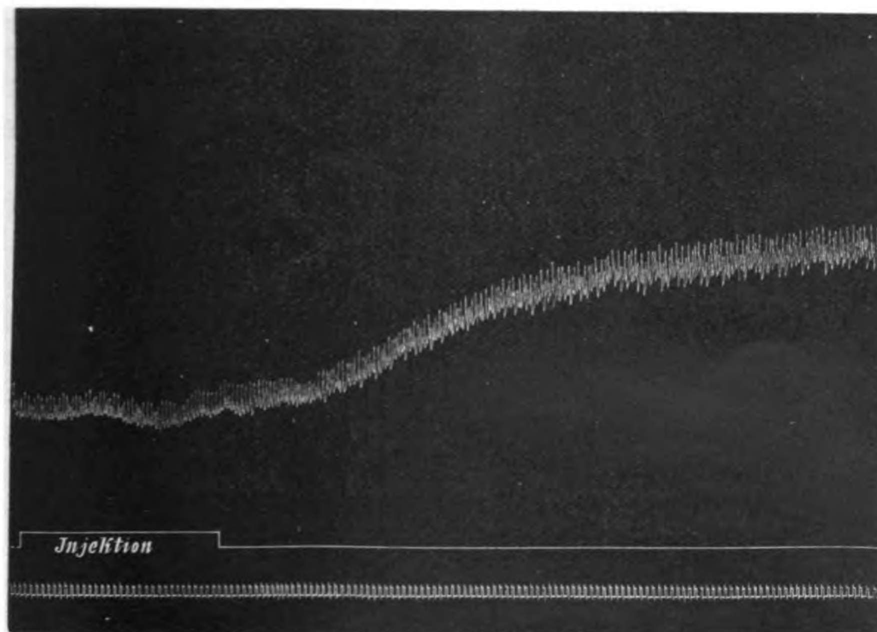
---

1) Pick, A. e. P. P. 42, S. 431, (1899).

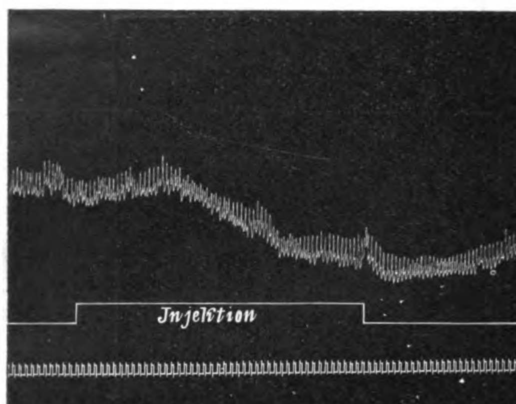
2) Jonescu, A. e. P. P. 60, S. 351, 354. (1909).



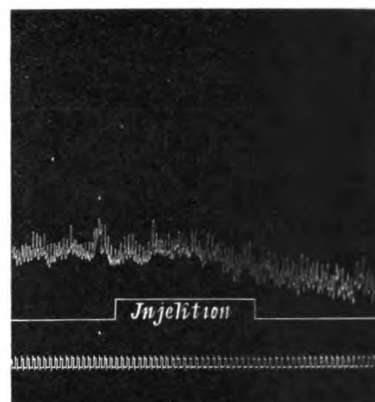
Kurve I.
Starke Wirkung nach 1 ccm Monomethyl-β-T-Lösung. Die Höhe des Blutdruckes ist um 33 mm zu niedrig angegeben. Zeit: $^1/_1$ Sek. = Nullinie.



Kurve Ia.
Positive Wirkung von 1 ccm Base-Lösung. Blutdruck um 33 mm zu niedrig angegeben. Zeit: $^1/_1$ Sek. = Nullinie.



Kurve Ib.
Negative Wirkung der nachfolgenden 1 ccm Monomethyl-β-T-Lösung. Blutdruck 33 mm zu niedrig.



Kurve Ic.
Negativer Einfluß von nachfolgenden 1 ccm Base-Lösung. Blutdruck 33 mm zu niedrig.

Hund 4, 3650 g, ♂, Paraldehydnarkose.

Zeit	Intravenöse Injetion	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
10,14 Uhr		146	s. Kurve I
10,16	1 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat entsprechend 4 mg β-T	**266**	Vergrößerung der Pulsationen
10,22		206	Atmungslähmung
10,28		200	Pupillenerweiterung
10,32		194	Atmet wieder
10,35		180	
10,40		170	
10,45		160	Atmung normal
10,50		140	
10,57		132	
10,58	1 ccm β-T-Chlorhydrat	130	s. Kurve Ia
11,00		**190**	
11,03		170	Atmung groß
11,08		154	
11,13		142	
11,25		130	
11,27	1 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat	130	Atmung regelmäßig
11,28		**100**	s. Kurve Ib
11,39		114	
11,44		108	
11,49	1 ccm β-T-Chlorhydrat	106	s. Kurve 1c
11,50		**92**	
12,01		108	

Aus diesem Versuche geht das eben Gesagte mit aller nur wünschbaren Deutlichkeit hervor. Jede Substanz, der an und für sich eine blutdrucksteigernde Wirkung zukommt, ruft dieselbe auch sicher bei der primären Injektion hervor. Eine Wiederholung der Injektion hat dagegen ein absolut negatives Resultat. An diesen Immunitätserscheinungen ändern die Zeitintervalle nichts: es besteht kein Unterschied in der Reaktion, ob die zweite Injektion schon einige Minuten oder erst eine Stunde nach der ersten gemacht wird. Wie lange es exakt dauert, bis die Anspruchsfähigkeit für die gleiche Substanz wieder hergestellt ist, konnte aus äußeren Gründen nicht ermittelt werden.

Worauf die bei der zweiten Injektion derselben Substanz stets wiederkehrende Senkung des Blutdruckes beruht, läßt sich nicht gerade leicht erklären. Es kann sich handeln entweder um die gewöhnliche Reaktion von seiten des Endokards auf Substanzen, die an und für sich nicht sofort Blutdrucksteigerung hervorrufen, oder es wäre möglich, sie in Beziehung zu einer der Anaphylaxie analogen Erscheinung zu bringen.

Außerdem zeigt der obige Versuch auch noch die recht lange Wirkungsdauer der Blutdruckerhebung. Nach der Injektion der Monomethylbase dauerte es etwa 30 Minuten, bis der Blutdruck wieder zur Norm zurückgekehrt war, nach der Injektion des β-T's rund 25 Minuten. Die bei der zweiten Injektion desselben Stoffes erfolgenden Senkungen waren von wesentlich kürzerer Dauer, der Blutdruck stieg meist schon nach einer Minute wieder auf seine ursprüngliche Höhe.

Wie eben erwähnt, machten wir mitunter die Beobachtung, daß ein Hund, welcher infolge Injektion einer der wirksamen Basen in das refraktäre Stadium für die betreffende Substanz eingetreten war, wieder prompt mit Blutdrucksteigerung reagierte, wenn an Stelle der ersten eine andere Base verwendet wurde. So ergibt, wie der oben beschriebene Versuch (Hund 4) zeigt, nach dem Monomethylderivat die Ausgangsbase selber wieder eine neue Steigerung des Blutdruckes. Dieses Verhalten war nun aber insofern kein regelmäßiges, als wir das eine Mal beim Wechsel der wirksamen Substanz die erwartete Steigerung bei der ersten Injektion prompt erhielten, das andere Mal dagegen trat die erwähnte vorübergehende Senkung ein, gerade, wie wenn das ursprüngliche Präparat erneut eingespritzt worden wäre. Wir standen dieser scheinbaren Willkürlichkeit der Wirkungen anfangs ratlos gegenüber, bis dann systematische Untersuchungen ergaben, daß auch in dieser Hinsicht eine völlige Ordnung

und Gesetzmäßigkeit herrscht. Wird z. B. zuerst das Monoäthylderivat verwendet, so tritt die Blutdrucksteigerung um etwa 35% ein; sie bleibt aus bei einer Wiederholung der Injektion. Wird hierauf das Monomethyl-β-T eingespritzt, so erfolgt wieder eine sehr kräftige Druckerhöhung, die bei erneuter Injektion der gewohnten Senkung Platz macht. Wird nun zuletzt die Ausgangsbase, das β-T selber injiziert, so bekommen wir zum dritten Male die Steigerung. Von nun an ist mit keinem Präparat eine weitere positive Wirkung zu erzielen. Dieser günstige Verlauf der Wirkung bei der gegenseitigen Vertretung der Präparate wird aber nur beobachtet, wenn dieselben in der oben erwähnten Reihenfolge verwendet werden. Gibt man zuerst das Monomethyl-β-T, so wirkt das darauffolgende Monoäthylderivat nicht mehr, wohl aber noch das β-T selber; gibt man dieses letztere zuerst, so sind die beiden anderen Substitutionsprodukte gewöhnlich unwirksam. Es geht daraus die interessante Tatsache hervor, daß in der Regel die Ausgangsbase selber eine komplette Immunität setzt; daß dagegen das Monomethylderivat nur für sich selber und für das Monoäthyl-β-T die weitere Wirkung aufhebt, und daß das Monoäthylderivat schließlich nur für sich selbst eine weitere Wirkung ausschließt. Es scheint demnach, daß die Gegenwart des β-T die Zellmembranen der empfindlichen Organe derart verändert, daß kein Körper dieser Gruppe mehr anzugreifen vermag, während die beiden Substitutionsprodukte hier eine viel selektivere Wirkung entfalten, am weitgehendsten die Monoäthylbase, d. h. nur für sich selber. Auffallend dabei ist nur, daß es nicht das β-T selbst ist, das die intensivste Wirkung auf die Blutdrucksteigerung entfaltet, sondern das Monomethyl-β-T. Es würde eine solche Maximalwirkung am besten zu der nachträglichen kompletten Blockierung passen. Die Wirkung des Monomethylderivates scheint nach allem (auch die Fieberversuche sprechen dafür) etwas stürmischer aber vorübergehender und selektiver zu sein, während die Base selber offenbar umfassender nnd nachhaltiger, aber etwas schwächer ihre Wirkungen ausübt. Als Beleg für das eben Gesagte sei auf den folgenden Versuch verwiesen, der auch die schwächere Wirkung der Monoäthylbase auf den Blutdruck, verbunden mit stärkerer auf die Atmung deutlich zeigt.

Hund 8, 7150 g ♂ Paraldehydnarkose

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck mm Hg	relative Atmungsgröße
5,00 Uhr		148	1
5,05	1 ccm Monoäthyl-β-T-Nitrat	148	1

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck mm Hg	selative Atmungsgröße
5,06 Uhr		170	15
5,07		190	—
5,08		196	3
5,09		180	—
5,13		210	—
5,14		206	1
5,19		194	4
5,23		150	11
5,24		190	2
5,28		140	12
5,29		200	$1^1/_2$
5,37		140	9
5,38		190	$2^1/_2$
		usw.	
6,02	1 ccm Monoäthyl-β-T-Nitrat	180	1
6,02 Uhr 40 Sek.		154	3
6,03 Uhr 30 Sek.		126	7

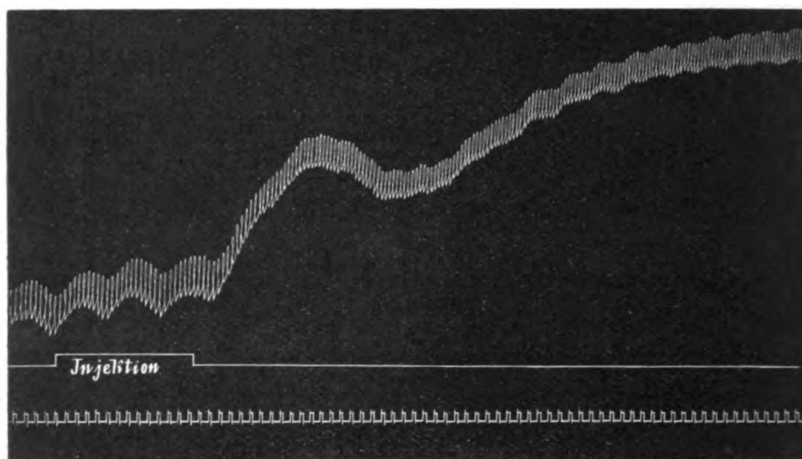
Nun wiederholt sich das Obige in Zwischenräumen von 20—30 Sek. bis 6,40, dann tritt wieder Ruhe ein.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck mm Hg	relative Atmungsgröße
6,43 Uhr	1 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat	124	1
6,44		204	$1^1/_2$
6,49		150	4

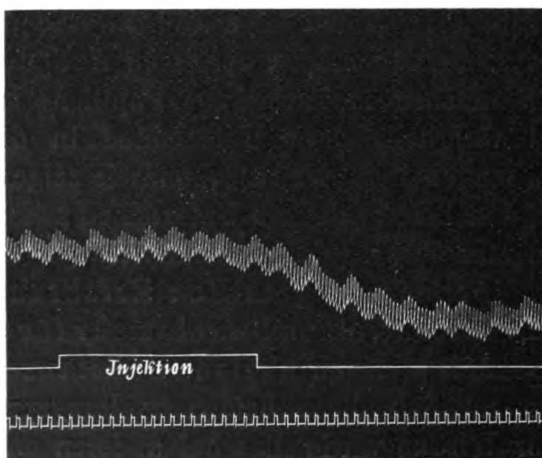
Dieses ganze Verhalten der Basen ist ein interessanter Beleg für die weitgehende Beeinflussung pharmakologischer Wirkung durch geringfügige Änderungen in der chemischen Konstitution eines Moleküls.

Im ersten Teil dieser Arbeit ist erwähnt worden, wie die physiologische Untersuchung der beiden optischen Antipoden des β-T bei Fröschen und Kaninchen in bezug auf Pupillen- und Temperaturwirkung keinen wahrnehmbaren Unterschied in der Wirksamkeit untereinander erkennen ließ. Nun möchten wir zeigen, daß auch bei der Wirkung auf den Blutdruck kein Unterschied zwischen den beiden aktiven Komponenten der Base zu erkennen ist, ja, daß auf Grund der im vorausgehenden mitgeteilten Erfahrungen uns sogar die Blutdrucksversuche einen Beweis mehr für die Wirkungsidentität der beiden optisch aktiven Substanzen an die Hand geben. Wären nämlich diese beiden Spaltungsprodukte so verschieden in ihrer Wirkung, wie dies bei anderen optisch spaltbaren Substanzen oft der Fall ist (es sei hier nur an die Skopolamine, Adrenaline, Atropin und viele andere erinnert), so müßten sie wohl auch auf den Blutdruck als verschiedene Körper einwirken.

Wenn also die l-Base zum erstenmal injiziert wird, so macht sie selbstverständlich eine Blutdrucksteigerung und eine nachfolgende Immunität für sich selber; das gleiche ist bei der d-Base der Fall. Wird nun aber in dem refraktären Stadium für eine der optisch aktiven Substanzen die andere eingespritzt, so wäre bei bestehender pharmakologischer Verschiedenheit der Wirkung zu erwarten, daß nun wieder eine Steigerung auftrete. Dies ist aber nicht der Fall, wie der nachfolgend mitgeteilte Versuch denn auch deutlich beweist (siehe Kurve II und IIa).



Kurve II.
Positive Wirkung von 1 ccm l-Base. Die Höhe des Blutdruckes ist um 35 mm zu niedrig angegeben. Nullinie = Zeit, $^{1}/_{1}$ Sek.



Kurve IIa.
Negativer Einfluß der nachfolgenden d-Base. Die Höhe des Blutdruckes ist um 35 mm zu niedrig angegeben. Nullinie = Zeit, $^{1}/_{1}$ Sek.

Hund 6, 7000 g ♀ Paraldehydnarkose

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
11,26 Uhr		112	
11,28	1 ccm l-β-T-Chlorhydrat	112	siehe Kurve II
11,29		**202**	
11,35		200	
11,43	1 ccm l-β-T-Chlorhydrat	150	
11,43 Uhr 30 Sek.		**126**	
11,44		150	
11,51	1 ccm d-β-T-Chlorhydrat	134	
11,51 Uhr 40 Sek.		**102**	siehe Kurve IIa
11,53		134	
11,54	1 ccm d-β-T-Chlorhydrat	134	
11,55		**110**	
11,57		122	

Die früher erwähnten Versuche über die Wirkung auf Pupille und Temperatur ergaben die sehr interessante Tatsache, daß ein prinzipieller Unterschied besteht, je nachdem die Substitution durch einen Alkyl- oder durch einen Säurerest vorgenommen wird. Es war deshalb von Wert, festzustellen, ob die Reaktion des Blutdruckes sich in derselben Richtung bewege, wie die der Pupille und der Körpertemperatur.

Injiziert man einem Hund das Monoazetylderivat, so tritt eine nur Sekunden dauernde schwache Senkung des Blutdruckes ein, die sich sehr rasch wieder ausgleicht ohne nachfolgende Steigerung.

Hund 3, 6950 g ♂ Paraldehydnarkose

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck mm Hg	Atmung
10,10 Uhr		144	regelmäßig
10,19	2 ccm Azetyl-β-T	144	
10,19 Uhr 15 Sek.		**130**	kleiner und langsamer
10,19 Uhr 40 Sek.	Ende der Injektion	144	
10,20		144	normal
10,21	2 ccm Azetyl-β-T	142	regelmäßig
10,21 Uhr 30 Sek.	Ende der Injektion	**132**	langsamer
10,22		142	
10,25		142	wie zu Beginn

Ist durch eine vorangegangene Injektion der Ausgangsbase (β-T) der Organismus für weitere Blutdrucksteigerungen refraktär geworden, so fällt auch die für das Azetylderivat charakteristische Senkung dahin.

Das Monoformylderivat erwies sich als in jeder Hinsicht indifferent für den Blutdruck.

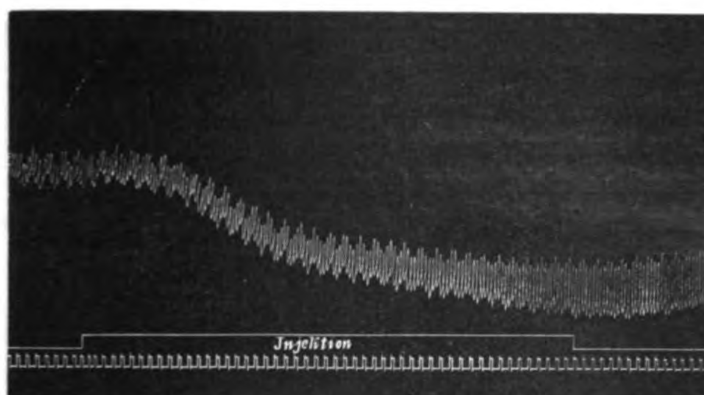
Wir haben also bei diesen verschiedenen Substitutionsprodukten offenbar einen durchgehenden Parallelismus zwischen Blutdruckwirkung einerseits und Beeinflussung von Pupille und Körpertemperatur andererseits in der Weise, daß der pupillenerweiternden und fiebererregenden Wirkung eine Blutdrucksteigerung, der pupillenverengernden und temperaturherabsetzenden eine Blutdrucksenkung entspricht.

Nachdem wir nun die Wirkung der einfachen Base und ihrer sowohl mit Alkyl als Säureresten monosubstituierten Derivate auf den Blutdruck beschrieben haben, wollen wir übergehen zur Mitteilung der Resultate, die wir mit den disubstituierten Körpern erhalten haben. Schon unsere weiter vorn erwähnten Versuche haben ja das eigentümlich zwiefältige Verhalten dieser Körper in bezug auf Pupille und Körpertemperatur ergeben: Erweiterung der Pupille bei gleichzeitiger Temperatursenkung.

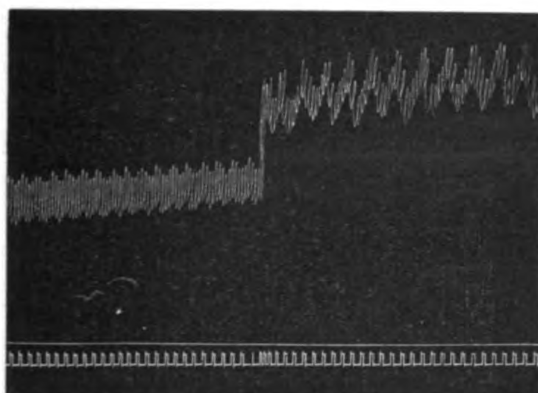
Der nächste Versuch soll die Wirkung des Methyl-Azetyl-Derivates veranschaulichen (siehe Kurve III).

Hund 1, 5150 g ♀ Paraldehydnarkose

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
10,09 Uhr		180	
10,10	3 ccm Methyl-Azetyl-β-T	180	langsames Fallen des Druckes (Kurve III)
10,10 Uhr 50 Sek.	Ende der Injektion	**136**	Nun langsames Steigen bis zur Norm
10,13		178	und dann noch weiter (Kurve III a)
10,16		**214**	von jetzt wieder allmähliges Sinken bis zur Norm
10,18		198	
10,19		180	
10,23		180	
11,12		180	
11,13	1 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat	180	
11,13 Uhr 25 Sek.	Ende der Injektion	**164**	
11,14		174	langsames Steigen
11,15		182	
11,21		170	
11,22	2 ccm Monomethyl-β-T-Chlorhydrat	170	
11,22 Uhr 45 Sek.	Ende der Injektion	**148**	nun wieder langsames Steigen
11,23		160	



Kurve III.
Primäre Senkung nach 3 ccm Methyl-Azetyl-β-T. Blutdruck um 55 mm zu niedrig angegeben. Zeit: $^1/_1$ Sek. = Nullinie.

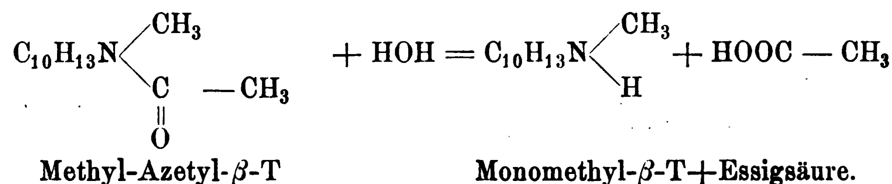


Kurve IIIa.
Sekundäre Steigerung nach 3 ccm Methyl-Azetyl-β-T.

Im Gegensatz zu den eindeutigen Wirkungen der reinen Base bzw. der monosubstituierten Körper (Steigerung bei der Base und den alkylierten Derivaten, Senkung beim Azetylderivat) zeigt sich hier analog den Resultaten, die wir bei der Prüfung der Wirkung auf Pupille und Körpertemperatur erhalten hatten, eine Doppelwirkung: Primäre Senkung, sekundäre Steigerung des Blutdruckes, mit andern Worten, zwei sich entgegengesetzte aber zeitlich auseinanderliegende Wirkungen der beiden in dem Derivat vereinigten Substituenten: Alkyl, Acyl. Die primäre Senkung des Blutdruckes, die wir bei diesem Präparat ebenso wie bei dem Äthyl-Azetyl-Derivat regelmäßig erhielten, ist ganz ähnlich derjenigen, wie wir sie mit der Monoazetylverbindung erhalten haben, höchstens noch von etwas längerer Dauer. An diese schließt sich

jedoch sekundär eine langsam einsetzende beträchtliche Steigerung, ähnlich der durch Anwendung der Base bzw. deren Alkylsubstitutionsprodukte erhaltenen.

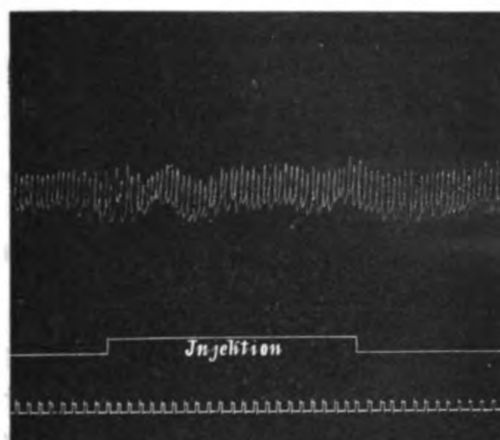
Nach dem, was wir im ersten Teil dieser Arbeit über die eigentümliche Doppelwirkung dieser Substanz gesehen haben, ist dieses Resultat eigentlich nicht mehr überraschend. Wir vermuteten schon dort (s. Kaninchen 7), daß im Organismus eine Verseifung des Methyl-Azetylderivates stattfindet, es entsteht daraus sekundär die viel stabilere Monomethylbase nach folgendem Vorgang:



Methyl-Azetyl-β-T Monomethyl-β-T + Essigsäure.

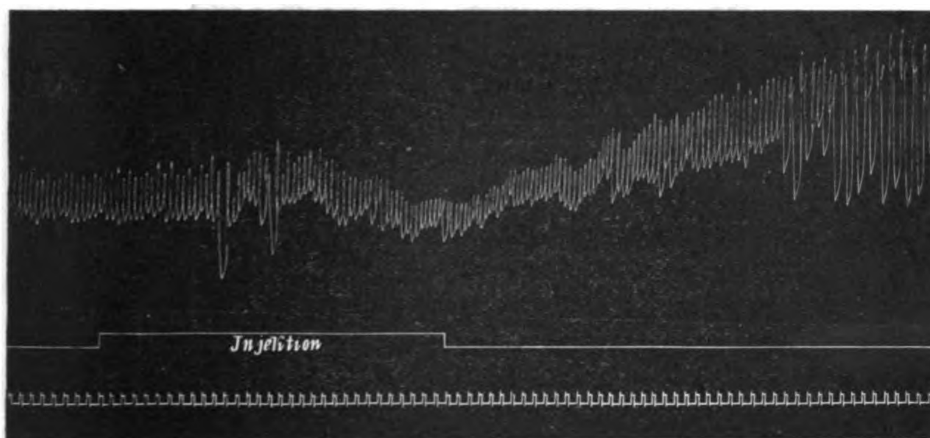
Wir stehen also hier von neuem vor einem Versuchbild, das nur durch die kombinierte Wirkung der Monomethylbase und ihrer Acetylverbindung zustande gekommen sein kann. Die anfängliche Senkung des Druckes ist die Wirkung der intakten Methyl-Azetylverbindung, wobei also offenbar gerade wie bei der Wirkung auf die Temperatur die Azetylgruppe die ausschlaggebende ist. Wenn diese letztere allmählich abgespalten wird, und dadurch immer mehr freies Monoalkylderivat entsteht, das seine äußerst kräftige und überwiegende Wirkung auf den Blutdruck geltend macht, so weicht die Senkung desselben einer bedeutenden Erhöhung. Als bestes Kriterium für die Richtigkeit unserer Auffassung diente uns das Verhalten des Blutdruckes bei mehrmaliger Injektion. War nämlich die oben erwähnte sekundäre Druckerhöhung beim Methylazetyl-β-T wirklich durch Freiwerden der Base entstanden, so mußte konform den weiter vorn mitgeteilten Beobachtungen über die Immunität bei wiederholten Injektionen derselben Substanz auch hier eine nachträgliche Einspritzung von Monomethyl-β-T keine Erhöhung des Blutdruckes mehr verursachen. Daß dies, wie aus den obigen Versuchsprotokollen hervorgeht, wirklich der Fall war, beweist wohl die Richtigkeit unserer Anschauung über die stattgehabten Vorgänge.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Methyl-Formylverbindung. Wir geben auch hier zuerst das Versuchsprotokoll wieder, das gleichzeitig die Wirkungslosigkeit der Monoformylverbindung zeigt. Die Hauptphasen des Versuches werden durch Kurve IV veranschaulicht.



Kurve IV.

Wirkungslosigkeit von 2 ccm Monoformyl-β-T. Blutdruck um 39 mm zu niedrig angegeben. do. a und b. Zeit: 1/1 Sek. = Nullinie.



Kurve IV a.

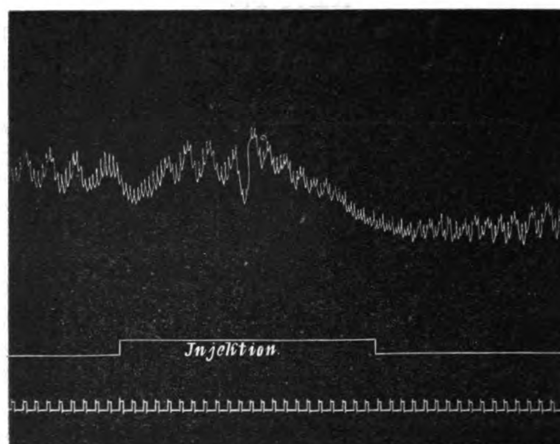
Primäre Senkung, sekundäre Steigerung nach 2 ccm Methyl-Formyl-β-T.

Hund 5, 10400 g ♂ Paraldehydnarkose

Zeit	Intravenöse Injekt.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
5,29 Uhr	2 ccm Formyl-β-T	156	keine Veränderung
5,30		158	Atmung unverändert
5,34		156	s. Kurve IV
5,35	2 ccm Methyl-Formyl-β-T	154	
5,35 Uhr 30 Sek.		**142**	s. Kurve IV a.
5,36		184	
5,37		190	
5,45		**200**	
5,50		196	
5,55		196	
6,00		190	

Zeit	Intravenöse Injekt.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
6,05 Uhr		182	
6,10		176	
6,15		176	
6,25		166	
6,30		166	
6,35	1 ccm Monomethyl-β-T Chlorhydrat	162	s. Kurve IV b.
6,35 Uhr 30 Sek.		**140**	
6,36		162	

Der Wirkungsmechanismus des Methyl-Formylderivates ist also qualitativ derselbe, wie bei der azetylierten Methylbase. Ein quantitativer Unterschied besteht nur insofern, als die Formylgruppe noch



Kurve IV b.
Negative Wirkung des nachfolgenden 1 ccm Monomethyl-β-T.

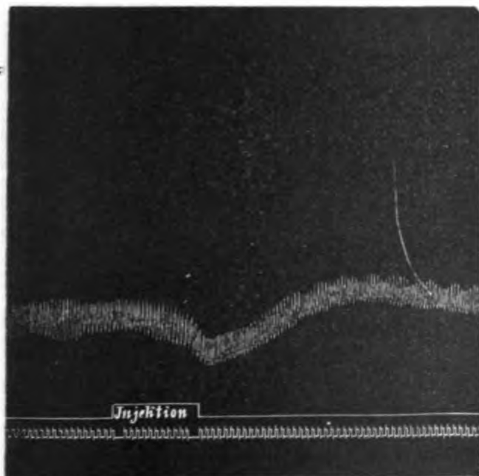
leichter als die Azetylgruppe abgespalten zu werden scheint: Die primäre blutdrucksenkende Wirkung ist flüchtiger, die sekundär steigernde anhaltender und intensiver.

Entsprechend dem eben Dargelegten war zu erwarten, daß die Äthyl-Azetylverbindung sich in bezug auf die Blutdruckwirkung ähnlich verhalte wie die beiden Acylverbindungen der Monomethylbase. Diese Voraussetzung wurde durch das Experiment vollauf bestätigt. Wie der nachfolgende Versuch zeigt, bewirkt das Äthyl-Azetyl-β-T zunächst eine leichte Senkung mit anschließender Steigerung des Blutdruckes. Diese letztere ist entsprechend der geringeren Wirksamkeit der Äthylbase eine kleinere als bei den Methylderivaten. Daß aber auch hier die nachträgliche Steigerung des Blutdruckes auf Verseifung der Substanz bzw. Freiwerden der Äthylbase beruht, beweist die negative Wirkung der nachfolgenden Injektion der reinen Äthylbase, die sonst stets Drucksteigerung hervorruft.

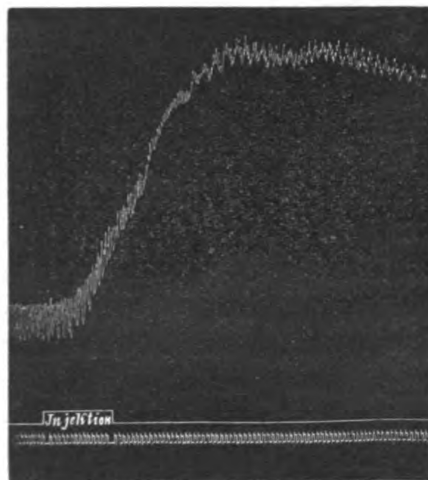
Hund 14, 7900 g, Paraldehydnarkose.

Zeit	Intravenöse Injektionen	Blutdruck mm Hg
10,26 Uhr		132
10,27	Injektion 2 ccm Äthyl-Azetyl-β-T	132
10,27 Uhr 30 Sek.		118
10,28		142
10,29		146
10,30		156
10,35		136
10,40		130
10,42		130
10,43	Injektion 1 ccm Monoäthyl-β-T	130
10,43 Uhr 30 Sek.		114
10,44		134

Diese chemische Leistung von Seiten des Organismus, wie sie sich in der Verseifung äußert, scheint nicht bei allen Individuen gleich zu sein, bzw. in der gleichen Zeitspanne sich abzuspielen. Es kam mitunter vor, daß auf Injektion der Methyl-Azetylverbindung nur eine Blutdrucksenkung mit Rückkehr des Druckes zur Norm oder ganz schwacher Steigerung beobachtet wurde. Nach den erwähnten experimentellen Tatsachen ist dieses negative Verhalten in bezug auf die sekundäre Drucksteigerung offenbar darauf zurückzuführen, daß in einem solchen Falle keine Verseifung eingetreten,



Kurve V.
Primäre Senkung nach 3 ccm Methylazetyl-β-T ohne sekundäre Steigerung. Blutdruck 60 mm zu niedrig angegeben. do. a. Zeit: $^1/_1$ Sek. = Nullinie.



Kurve Va.
Starke Wirkung des nachfolgenden 1 ccm Monomethyl-β-T.

bzw. die Monomethylbase nicht in Freiheit gesetzt worden ist. Folgerichtig kann sich in diesem Falle auch keine Immunität für das Monomethyl-β-T ausgebildet haben, und es müßte deshalb eine nachträgliche Injektion der Monomethylbase wieder eine entsprechende Steigerung des Blutdruckes auslösen. Daß dies tatsächlich zutrifft, ersieht man sehr hübsch aus den Kurven V und Va. Die beiden Kurven sind gewonnen von einem Hunde, welcher 3 ccm der Methyl-Azetyllösung erhielt und darauf mit Blutdrucksenkung und nachfolgender Rückkehr zur normalen Höhe ohne weitere Steigerung reagierte. Eine 30 Minuten später nachfolgende Injektion von 1 ccm der Monomethylbase rief eine intensive Blutdrucksteigerung hervor, während eine nochmalige, eine Stunde später vorgenommene Injektion derselben Substanz eine völlig negative Wirkung hatte.

Zusammenfassung.

Es wurden einige pharmakologisch noch nicht untersuchte Derivate des alicyklischen Tetrahydro-β-Naphtylamins geprüft und ferner einige chemisch noch unbekannte Derivate hergestellt und ebenfalls auf ihre Wirkung untersucht.

Aus dem ac-Tetrahydro-β-Naphtylamin lassen sich eine optisch aktive d- und l-Base isolieren, die jedoch bei der pharmakologischen Prüfung sich als völlig identisch in der Wirkung sowohl untereinander als auch gegenüber der racemischen Base erwiesen.

Aus der racemischen Base wurden eine Reihe von Salzen hergestellt mit verschieden starker Dissoziationsfähigkeit und dieselben auf ihre Wirkung geprüft; es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Intensität der Giftigkeit und dem Dissoziationsgrad.

Von den am Stickstoff monoalkylierten Basen erweist sich das Monomethyl-β-T qualitativ als völlig identisch in der Wirkung mit der Ausgangsbase in bezug auf Pupillenerweiterung, Fiebererregung und Blutdrucksteigerung, quantitativ übertrifft es aber die Wirkungen der Ausgangsbase. Das entsprechende Monoäthylderivat erwies sich als wesentlich toxischer namentlich in bezug auf das Atmungszentrum, die spezifischen Wirkungen (Pupille, Fieber, Blutdruck) sind qualitativ die nämlichen, quantitativ aber zurückstehend.

Bei der Substitution des Stickstoffs durch eine Säure (Azetyl- und Formylrest) ergibt sich auffallenderweise eine völlige Umkehrung der Wirkung, indem die Pupille verengt, die Körpertemperatur herabgesetzt und der Blutdruck erniedrigt wird. Die allgemeine Giftwirkung für den Warmblüter ist herabgesetzt.

Wird der eine Wasserstoff am Stickstoff durch eine Säure-, der andere durch eine Alkylgruppe ersetzt, so entsteht eine eigentümliche Doppelwirkung: beim Frosch leichte Miosis, d. h. Vorwiegen der Säuregruppe, beim Kaninchen Mydriasis, d. h. Vorwiegen der Alkylgruppe. Dieses konträre Verhalten bei verschiedenen Tierarten ist darauf zurückzuführen, daß beim Frosch die Gesamtsubstanz zur Wirkung kommt, während beim Kaninchen ein Teil der Säuregruppe verseift wird, so daß eine zur Pupillenerweiterung genügende Menge Monomethylbase frei wird. Die Körpertemperatur sinkt eher, zeigt also mehr die Acylwirkung, woraus sich eine besondere Empfindlichkeit der Pupille für die Monomethylgruppe, der Temperaturzentren für den Säurerest ergibt. Dementsprechend ist auch das Verhalten des Blutdruckes: es entsteht zunächst Senkung = Wirkung des Gesamtmoleküls mit Vorherrschen der Säuregruppewirkung und nachträgliche Steigerung bedingt durch die infolge Verseifung freiwerdende Monomethylbase.

Die einmalige intravenöse Injektion von blutdrucksteigernden Körpern (Base, Monomethyl-, Monoäthyl-Derivat) bedingt in der Regel eine Wirkungslosigkeit der zweiten Injektion derselben Substanz. Wird jedoch in diesem refraktären Stadium eine der betreffenden Substanzen durch die andere ersetzt, so kann eine neue Blutdrucksteigerung eintreten, aber nur dann, wenn die Vertreter dieser homologen Reihe in der Rangordnung ihrer absteigenden Molekulargewichte: Äthyl-, Methyl-, freie Base eingespritzt werden. Nach Injektion der Ausgangsbase tritt völlige Immunität für jede weitere Injektion der Körper dieser Reihe ein.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut Zürich.

Beiträge zur Kenntnis des Fieberanstieges.

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 8 Kurven.)

Die vorstehenden Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Abkömmlinge des alicyklischen Tetrahydro-β-naphthylamins haben uns in dem Monomethylderivat dieses Körpers eine Substanz von sehr intensiven pyrogenetischen Eigenschaften geliefert. Mit Hilfe desselben erschien es uns gegeben, Untersuchungen zur Klärung der Fieberfrage in einer bestimmten Richtung auszuführen, wie sie bis jetzt aus Mangel an derartigem Unterstützungsmaterial nicht möglich gewesen waren.

Obwohl in den letzten Jahren wieder eine Reihe vortrefflicher Arbeiten speziell in diesem Archiv über die Pathologie des Fiebers veröffentlicht worden sind, so fehlt uns doch noch so manches zur vollen Erkenntnis dieser Erscheinung. Allerdings haben die erwähnten Arbeiten sich meist mit dem sogenannten Stichfieber beschäftigt und dessen Entstehungsweise zu erklären versucht, wobei namentlich in bezug auf die anatomische Topographie wichtige Resultate erzielt wurden. Zur Klärung dieser Verhältnisse erscheint auch der Wärmestich besonders geeignet, während seine Leistungsfähigkeit für die Klärung des toxischen Fiebers schneller versagt. Für die Pathologie ist aber das Verständnis des toxischen, d. h. durch gelöste chemische Substanzen verursachten Fiebers besonders erstrebenswert. Gerade auf diesem Gebiet gehen die Ansichten über Ursache und Art des Temperaturanstieges noch mehr auseinander als beim Stichfieber. Es erscheint dies auch ganz begreiflich, weil die genaue Dosierung und die gleichartige Natur des wirksamen Agens, wie wir sie in der

Stichverletzung wenigstens besitzen, fehlt. Die Versuche mit den verschiedenen Jauche- und Reinkulturentoxinen liefern niemals gleichmäßige Resultate und bei den Salz- und Wasserfiebern haben wir es auch wieder mit sehr inkonstanten und namentlich nicht eigentlich körperfremden Einwirkungen zu tun. Das gleiche gilt von der Injektion nicht gelöster Stoffe als Suspensionen. Ganz besonders leiden aber alle die beschriebenen Verfahren an einem technischen Fehler: dem Mangel der raschen Wirkung. Dieser Umstand macht sich namentlich dann störend geltend, wenn wir uns darüber orientieren wollen, wie der Temperaturanstieg zustande kommt, und das ist, nachdem, wie erwähnt, die anatomischen Fragen wesentlich geklärt sind, wohl das nächste und überhaupt wichtigste Problem der Fieberlehre. Zur Lösung desselben erscheint es aber unmöglich sich eines Mittels zu bedienen, das erst im Verlauf von einigen Stunden den Temperaturanstieg entstehen läßt. Bei solch langsamer Entwicklung gleichen sich allfällige primär vorhanden gewesene Differenzen zwischen einzelnen Organen oder Organteilen zu leicht aus und die Resultate müssen deshalb wenig einheitlich und klar ausfallen, wie dies auch zum Teil die nachfolgenden Ergebnisse bestätigen und erklären. Infolgedessen haben die bisherigen Versuche in dieser Richtung uns nur Widersprüche bringen können.

Entsprechend dem eben Dargelegten haben wir in den nachstehenden Experimenten einen Beitrag zur Lösung der Frage zu liefern versucht, wo und wie der Temperaturanstieg beim infektiösen Fieber erfolgt. Es stehen sich auf diesem Gebiet immer noch gegenüber die beiden Theorien:

1. primäre Einschränkung der Wärmeabgabe, dadurch Erhöhung der Blutwärme mit ihrem sekundär erregenden Einfluß auf die Wärmeproduktion und
2. die primäre Steigerung der Wärmeproduktion und nicht Schritthaltenkönnen der Wärmeabgabe.

Aber auch nach der Entscheidung für die eine oder andere Möglichkeit ist dann noch weiter zu erforschen, wo die ja unzweifelhaft stattfindende Vermehrung der Wärmeproduktion ihren eigentlichen Sitz hat. (Muskel, Leber, Duodenalgebiet.) Um uns in diesen Problemen nicht zu verlieren, haben wir uns zunächst eine scharf begrenzte Aufgabe gestellt, nämlich: Zu entscheiden, wie sich kalorisch das Gehirn bei der durch toxische Substanzen verursachten Wärmebildung topographisch und zeitlich in bezug auf andere Körperstellen verhält.

Gleichartige Untersuchungen liegen bis jetzt merkwürdigerweise in der Literatur nicht vor, oder wir müßten dieselben übersehen haben. Durch die interessanten Versuche von H. G. Barbour[1]) wurde festgestellt, daß Kälte ein Reizmittel für das Temperaturregulierungszentrum sei, Wärme dagegen eine Beruhigung mit Sinken der Körpertemperatur herbeiführe. Auf Grund dieser Versuche mußte man sich die Frage vorlegen, ob vielleicht allgemein das Fieber zunächst dadurch bedingt werde, daß das Regulierungszentrum durch die toxische Substanz abgekühlt und dadurch erregt werde, wobei man z. B. an lokale Gefäßkonstriktion zu denken hätte, und daß durch die dann eintretende Erhöhung der Blutwärme sekundär und automatisch eine zu starke Temperatursteigerung inhibiert werde. Auch die Möglichkeit dieser Art der Fiebergenese sollte durch unsere Experimente entschieden werden.

Vergleichende Untersuchungen über die Wärmetopographie sind von Hirsch und Müller[2]) bei Infektion mit Pneumokokken und Koli und von Hirsch und Rolly[3]) nach dem Temperaturstich ausgeführt worden. Diese Autoren haben aber erstens die Gehirntemperatur überhaupt nicht berücksichtigt und zweitens dauerte bei ihrer Versuchsanordnung das Intervall bis zum Temperaturanstieg viel zu lange und dieser vollzog sich zu langsam, als daß man irgendwelche sichere Schlüsse auf die Topographie des Wärmebeginnes hätte ziehen können. Die Feststellung des topographischen Beginnes der Temperatursteigerung bildet aber unseres Erachtens einen Schlüssel zur Fieberlehre.

Versuchsanordnung.

Wir bedienten uns ausschließlich der Kaninchen als Versuchstiere. Zur gleichzeitigen Messung der Temperatur an verschiedenen Körperstellen verwendeten wir anfänglich nur Thermoelemente. Diese haben den großen Vorteil der bequemen Handhabung. Bei der Herstellung der betreffenden Apparatur wurde besonderer Wert auf große Empfindlichkeit und Genauigkeit der Registrierung gelegt. Denn wenn wirklich die gestellte Aufgabe mit Erfolg gelöst werden sollte, so mußte es möglich sein, Temperaturdifferenzen von etwa $^1/_{40}{}^\circ$ noch sicher und rasch feststellen zu können. Als Thermoelemente verwendeten wir Konstantan-Kupfer. Zuerst hatten wir Konstantan-Eisen wählen wollen, dessen elektromotorische Kraft noch etwas größer ist, als die

1) Barbour, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 1.
2) Hirsch und Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, S. 287.
3) Hirsch und Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, S. 307.

von Konstantan-Kupfer. Wir gaben aber dem Kupfer den Vorzug, weil alle die Klemmen, welche zur Verbindung mit den Apparaten benutzt wurden, auch aus Kupfer bestanden. Wenn nun auch die Wahrscheinlichkeit, daß bei gleichmäßiger Temperatur im Zimmer Differenzen zwischen den Klemmen und Drähten entstehen könnten, sehr gering war, so bildeten möglicherweise die verschiedenen Metalle in ihrer Schraubenverbindung eine gewisse Gefahr für sehr empfindliche Messungen. Wir haben dann auch bei der genannten Kombination nie irgendwelche Störungen erlebt.

Die erste Bedingung für eine zuverlässige thermoelektrische Messung bildet die konstante Temperatur des einen Elementes. Als Quelle derselben war bei den meisten Autoren, auch bei Hirsch und Müller (a. a. o.) das schmelzende Eis gewählt worden. Für gewöhnliche Zwecke mag das auch genügen; genaue Messungen ergeben aber, daß es sehr schwierig ist, die Temperatur des Eiswassers in einem erwärmten Zimmer ganz genau konstant zu erhalten. Noch schwerer wiegend war aber ein andrer Einwand gegen diese Methode. Die bei unseren Versuchen für die Messung in Betracht kommenden Temperaturen liegen um 40° herum; wir haben somit von einem Element zum andern eine Skala von 40° zu durchlaufen. Will man dieselbe auch nur in $^1/_{20}$° einteilen, so resultieren daraus 800 Einheiten, und um diese mit der für genaue Ablesung notwendigen Deutlichkeit unterzubringen, benötigt man eine recht lange Meßlatte. Sowie aber diese letztere, welche ja bekanntlich mit Fernrohr beobachtet wird, eine größere Ausdehnung gewinnt, so werden die Einfall-Ausfallwinkel der von dem Galvanometerspiegel auf dieselbe geworfenen Bilder zu groß und damit entstehen dann ganz bedeutende Verzerrungen bzw. Ablesungsfehler.

Auf die damit zusammenhängenden Unsicherheiten, sowie auf die ganze etwas komplizierte Einrichtung ist es wohl zurückzuführen, daß diese sonst so ideale Methode keine weitere Verbreitung beim Studium der Fieberlehre gefunden hat. Einwandsfreie Messungen können nach dem Gesagten nur erzielt werden, wenn die konstante Temperatur möglichst nahe bei den gesuchten Temperaturen liegt, weil dann erstens die Fehler, welche durch den Winkel von und zum Galvanometerspiegel bedingt sind, so klein werden, daß sie keine Rolle mehr spielen, und zweitens wegen der Kürze der in Betracht kommenden Skala auch auf kleinem Raum eine sehr genaue Einteilung möglich ist. Wir haben zuerst versucht, diese Forderung dadurch zu erfüllen, daß wir uns einen Thermostaten konstruierten, in welchem dnrch ein Rührwerk Wasser konstant bewegt wurde.

Trotz aller technischen Kunstgriffe, wie doppelte Wandungen, Isolierung, Paraffinschicht auf die Oberfläche des Wassers, Druckregulierung des Gaszuflusses, war es uns nicht möglich, mit Sicherheit Temperaturen zu erzielen, die länger als etwa 10 Minuten ganz konstant, d. h. auf $^1/_{50}{}^\circ$ genau, verblieben. Wir haben dann das erstrebte Ziel erreicht durch Verwendung von reinem Äther, den wir in einem mittelgroßen Rundkolben zum gleichmäßigen Sieden brachten. Durch einen Wasserkühler, der oben mit einem Chlorkalziumrohr abgeschlossen war, wurde der Ätherdampf in den Kolben zurückgeleitet. Dabei ist Wert darauf zu legen, daß jedes Spritzen sowohl durch den kochenden, wie durch den zurückfließenden Äther in den freien Hohlraum des Kolbens vermieden wird. Unter diesen Umständen herrscht in der Mitte des Kolbens stets genau die gleiche Gastemperatur, was durch ein feines Normalthermometer mit Leichtigkeit zu kontrollieren ist. In diese Äther-Atmosphäre werden die Vergleichselemente eingehängt, ihre Temperatur lag somit nur etwa 7° unter der beim Tier in Betracht kommenden. Bei Beobachtung der genannten Vorsichtsmaßregeln verändert sich die Temperatur der Elemente innerhalb 1—2 Stunden auch nicht um $^1/_{50}{}^\circ$.

Sehr große Bedeutung bei solch empfindlichen Messungen, wie wir sie beabsichtigten, kommt ferner den Galvanometern zu. Dieselben sind entweder meist zu wenig empfindlich, wenn sie stark kompensiert sind, oder dann haben sie eine zu lange Schwingungsdauer, oder sie besitzen, wie die Saitengalvanometer, zu große Widerstände: z. B. 50 und mehr Ohm. Je kleiner der Widerstand, um so thermoempfindlicher ist der Apparat. Diesen Anforderungen entspricht am ehesten ein Spiegelgalvanometer der Firma Hartmann & Braun in Frankfurt, welches nur etwa 5 Ohm Widerstand besitzt und das wir zu unsern Untersuchungen benutzten. Mit der aus den erwähnten Einheiten zusammengestellten Apparatur konnte man noch sicher Temperaturdifferenzen von $^1/_{50}{}^\circ$ ablesen. Bei der Herstellung der Thermoelemente für das Gehirn wurde darauf geachtet, daß ihre Lötstelle bei Versenkung derselben in das Gehirn auch genau der Ausdehnung der für die Messung in Betracht kommenden Gehirnpartie entsprach; es ist dies ein für richtige Resultate sehr wichtiges Postulat, welches bei Anwendung von Quecksilberthermometern nie erfüllt werden kann. Es ist technisch unmöglich, ein genaues Thermometer mit nur etwa 3–4 mm hohem Quecksilbergefäß und dazu noch von ganz geringem Durchmesser zu konstruieren. Man mißt deshalb mit den gewöhnlichen Hg-Instrumenten stets Temperaturen mit, die außerhalb der in Betracht kommenden Gewebsschichten liegen.

Versuche.

Wir haben unsere Versuche zunächst damit begonnen, daß wir gleichzeitig an mehreren Körperstellen die Thermoelemente applizierten, wobei, wie erwähnt, besonderer Wert auf die Ermittlung der Hirntemperatur gelegt wurde. Die Kaninchen wurden in einen kleinen Holzkäfig gebracht, welcher ein bequemes Sitzen des Tieres gestattete; der Kopf ragte frei beweglich durch ein hölzernes Schiebfenster heraus. Auf die Schwierigkeit, bei Kaninchen eine ganz konstante Temperatur bei Körperruhe zu erzielen, hat neuerdings Krauß[1]) mit Recht hingewiesen. Durch die genannte Unterbringung der Tiere in sitzender Stellung ist es möglich, die Temperatur im Darm und unter der Haut konstant zu erhalten; wenigstens für etwa $1^1/_2$ Stunden. Um die genaue Temperatur des Gehirns ohne weitere Schädigung der zentralen Funktionen des Tieres zu erhalten, haben wir die betreffenden Thermoelemente möglichst fein gemacht. Es wurden zu denselben Drähte von 0,2 mm Durchmesser verwendet, und tatsächlich bedingt deren Einführung ins Gehirn eine so minimale Verletzung, daß es uns, selbst nach zweistündigem Liegen der Elemente im Gehirn nicht möglich war, bei der nachherigen Sektion anatomisch den Sitz wieder zu erkennen. Um uns hierüber genau orientieren zu können, mußten wir deshalb die Elemente vor der Einführung zuerst mit etwas Tusche bestreichen. Bei der Sektion sah man dann den feinen schwarzen Strich als Wegweiser im Gehirn.

Durch die Versuche von Isenschmid und Krehl[2]) wissen wir, daß das Vorderhirn an der Temperaturregulierung nicht beteiligt ist, daß dagegen jede Entfernung des Mittelhirns und der weiter kaudalwärts gelegenen Teile, falls sie beidseitig ausgeführt wird, den Regulationsmechanismus stört oder aufhebt. Jacoby und Roemer[3]) haben dann in ausgedehnten Versuchen weiterhin festgestellt, daß die ursprüngliche Sachssche Auffassung von einem anatomisch genau lokalisierten Temperaturzentrum nicht haltbar sei, sondern daß offenbar der ganze Bereich der Ventrikel ein Gebiet darstellt, welches der Thermoregulation vorsteht und daß das Corpus striatum und der Thalamus opticus wahrscheinlich nur infolge ihrer anatomischen Lage

---

1) Krauß, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 97.

2) Isenschmid und Krehl, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 109.

3) Jacoby und Römer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 149.

in diesem Gebiete, nicht wegen einer ganz besonders spezifischen Funktionsanlage auch Teil an der Temperaturregulierung haben. Außerhalb dieses Gebietes scheinen aber tätsächlich keine eigentlichen Regulierungszentren mehr sich zu befinden.

Wir sind nun in der Weise vorgegangen, daß wir an dem Orte des gewöhnlichen Wärmestiches, speziell den Indikationen von Aisenstat (Dissertation Zürich 1910) folgend, eine ganz kleine Trepanöffnung setzten. Die bloßliegende Dura wurde dann zur Vermeidung von Blutungen nur mit einer feinen Nadel eröffnet und durch dieses Löchlein das Thermoelement eingeführt. Sowie dasselbe richtig plaziert war, wurde die Knochenwunde mit warmem Wachs gut verschlossen und durch weiteres Aufträufeln von Wachs das Thermoelement in seiner Stellung fixiert. Dann wurde die Wunde durch Wattebäusche zugedeckt, die mit Heftpflaster um den Kopf zusammengehalten wurden.

Zunächst war natürlich festzustellen, ob schon die Einführung des Elementes an und für sich in das Gehirn innerhalb der für uns in Betracht kommenden Zeit irgendwelche Störung der Temperatur verursache; denn damit fiel eventuell die ganze Versuchsanordnung dahin. Es wurden daher bei drei Kaninchen zunächst blinde Versuche durchgeführt. Die Tiere wurden in der besprochenen Weise in dem Kästchen in sitzender Stellung untergebracht, ein Thermoelement war in das Rektum eingeführt, ein zweites mittels einer Injektionshohlnadel unter die Haut des Rückens gestoßen, ein drittes war durch die Stich-Trepanationsöffnung in den Ventrikel eingeführt und ein viertes durch eine etwas nach vorn von der ersten gelegenen Trepanöffnung im Vorderhirn untergebracht. Es wurde so 75 Minuten lang die Temperatur des Tieres an den verschiedenen Stellen kontrolliert. Dabei ergab sich, daß die Einführung selbst von zwei Thermoelementen ins Gehirn, von denen das eine regelmäßig im Ventrikel am vorderen Ende des Thalamus opticus saß, keine wesentliche Veränderung im Verlauf der Temperaturkurve hervorruft, jedenfalls kein Fieber erzeugt. Wir geben in Fig. 1 das Mittel der bei den verschiedenen Tieren erhaltenen Kurven hier wieder. Die kleinen Differenzen in den letzteren waren dadurch bedingt, daß die einen Tiere sich ruhiger verhielten als die andern. Jede kräftige Bewegung bedingt nämlich bei den empfindlichen Meßinstrumenten so fort einen, wenn auch vorübergehenden so doch recht merklichen Ausschlag. Innerhalb der angegebenen Zeit bleiben aber bei ruhigem Verhalten des Tieres an allen vier genannten Stellen die Temperaturen sich gleich; längere Beobachtungen sind überhaupt bei Kanin-

chen unsicher und Versuche, die über sechs und mehr Stunden sich ausdehnen, wie bei einigen früheren Autoren, Barbour, Hirsch und Müller u. a., können kaum ganz zuverlässige Resultate geben wegen der normalen Eigenschwankungen in der Temperatur der Tiere.

Nachdem wir einerseits festgestellt hatten, daß innerhalb 1 1/4 Stunden durch unsere Temperaturmessungen im Gehirn Fieber nicht ent-

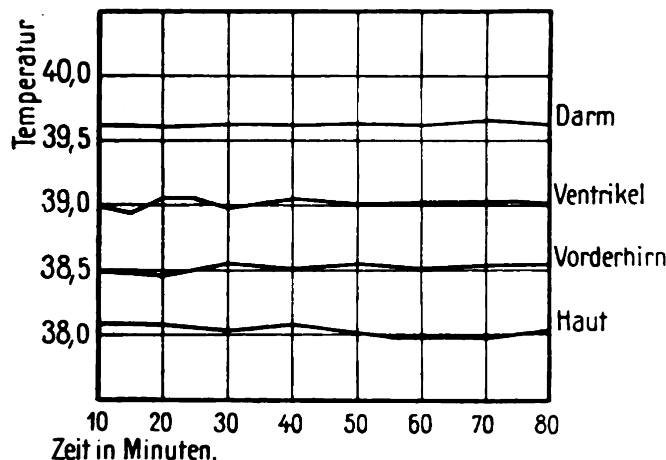


Fig. 1.
Mittelkurven der blinden Kontrollversuche.

steht, anderseits uns die rasche, innerhalb 30 Minuten zur vollen Entwicklung gelangende Fieberwirkung unserer Substanz bekannt war, so schien damit die brauchbare Versuchsanlage gegeben.

Wir können unsere Fieberversuche in zwei Abteilungen trennen: in eine erste, bei welcher die Messungen an allen Körperstellen nur mit Thermoelementen durchgeführt wurden und eine in zweite, bei welcher eine Kombinierung von Thermoelement und Hg-Thermometer stattfand.

1. Serie.

Alle Tiere befanden sich während der Versuchsdauer in dem kleinen Holzkäfig. Zuerst wurde das Thermoelement, geschützt durch eine dünne Glasröhre, 8 cm tief ins Rectum eingeführt, dort durch Leukoplast fixiert und dann das Tier in den Käfig gesetzt. Das zweite Thermoelement wurde mittels einer Subkutan-Nadel 5 cm weit unter die Haut des Rückens eingeführt. Dann wurde unter Lokalanästhesie die Trepanation ausgeführt und zwar die für den Ventrikel stets am Aisenstatschen Punkte, die für das Vorderhirn etwa 2 mm vor der Sutura coronaria. An letzterer Stelle wurde dann das

Thermoelement nicht senkrecht, wie beim Ventrikel, eingeführt, sondern schräg nach vorn; auf diese Weise vermeidet man sicher die Berührung mit der Ventrikelhöhle. Die Trepanationsöffnungen wurden in der beschriebenen Weise mit Wachs verschlossen und über dem Ganzen ein kleiner Verband angelegt. Dann warteten wir, bis die vier Elemente sich auf konstante Temperaturen eingestellt hatten, was in der Regel nach 15 Minuten, mitunter schon früher, der Fall war, worauf die pyrogene Substanz subkutan eingespritzt wurde, und zwar stets in der Menge von 0,04 g in $2^1/_2$% iger wäßriger Lösung. Abwechselnd in verschiedener Reihenfolge wurden vom Moment der Injektion ab die Ausschläge des Galvanometers abgelesen und nachträglich dann die absoluten Temperaturen ausgerechnet und in eine Kurve eingezeichnet.

Die Durchsicht der auf diese Weise erhaltenen Temperaturkurven ergab ein ziemlich übereinstimmendes Bild. In allen Versuchen stand am höchsten die Temperatur des Darmes und zwar während der ganzen Versuchsdauer. Ihr zunächst stellte sich die Temperatur des Thermoelementes, welches im Gehirnventrikel saß, und dann folgten die Kurven des Vorderhirns und der Haut. Diese Reihenfolge war eine ganz regelmäßige; selbstverständlich kamen bei den einzelnen Individuen Differenzen in den absoluten Temperaturen der einzelnen Körperstellen vor.

Als Beleg für die Rangordnung und den Verlauf der Kurven reproduzieren wir diejenigen des Versuches 13, Fig. 2. Ein einziges Mal kam es vor, daß die Temperaturen des Vorderhirns andauernd gleich, stellenweise sogar etwas höher waren als die des Ventrikels. Die Sektion ergab in diesem Falle, daß wir dem Thermoelement des Vorderhirns eine falsche Richtung gegeben hatten, so daß es ebenfalls in den Ventrikel zu liegen gekommen war. Diese Beobachtung ist geradezu ein Beleg dafür, wie gleichmäßig im allgemeinen die Temperaturen an entsprechenden Stellen des Gehirns sich zu verhalten pflegen, sowohl in der Norm als auch beim Fieberanstieg. Dank dieser Tatsache konnten wir auf Grund der zahlreichen Erfahrungen gewöhnlich schon während des Experimentes die Diagnose auf den richtigen oder falschen Sitz der Elemente im Gehirn stellen.

Betrachten wir nun die Kurve 2 noch etwas eingehender, so zeigt sich, daß auffallend rasch nach der subkutanen Injektion schon die Erhöhungen der Temperaturen begannen. Je nachdem zuerst die Ablesung am Darm oder am Hirn erfolgte, war meist schon 2—3 Minuten nach der Einspritzung eine kleine Steigerung bemerkbar. Ein deutlicher zeitlicher Unterschied im Beginn des Anstieges

ließ sich zwischen den verschiedenen drei Stellen: Darm, Ventrikel, Vorderhirn leider nicht erkennen; es war somit jene Aufgabe, die darin bestand festzustellen, ob nicht ein bestimmter topographischer Punkt zuerst und deutlich isoliert die Erhöhung der Temperatur erfahre, entweder auf diese Weise nicht zu lösen oder es bestand tatsächlich gar keine solche Differenz. Die weitere Frage, wie dann im Verlauf des Fieberanstieges die genannten verschiedenen Stellen des Körpers sich quantitativ verhalten, ist aus den Versuchen dahin zu beantworten, daß im allgemeinen die oben genannte Reihenfolge: Darm, Ventrikel, Vorderhirn, Haut, innegehalten wurde. Irgend eine typisch wiederkehrende besonders auffallende Abweichung war nicht zu erkennen; man hatte den Eindruck, daß mit dem Moment der beginnenden Temperatursteigerung auch gleichzeitig und gleichmäßig an den verschiedenen Körperstellen die Temperatur sich erhöhte.

Ganz besonders fiel uns in diesem Zusammenhange auf, daß die theoretisch zu erwartende und von einigen Autoren auch für die Temperaturerhöhung als ursächlich erwiesen betrachtete Kontraktion der Hautgefäße bei diesen Messungen gar nicht deutlich zum Ausdruck gelangte. Das einzige Mal, wo während 15 Minuten zu Beginn des Fiebers ein stärkeres Sinken der Hauttemperatur beobachtet wurde, ist gerade der in Fig. 2 reproduzierte Versuch. Es ist möglich, sogar wahrscheinlich, daß dieses negative Verhalten der Hautkurven in unsern Versuchen zusammenhängt mit der guten Einpackung der Tiere, welche sie vor jedem Wärmeverlust bewahrte. Unter solchen Umständen erscheint natürlich die Kontraktion der Hautgefäße als wärmesparendes Moment als von geringerer Bedeutung für den Fieberanstieg und ist vielleicht deswegen unterblieben. Nach den Untersuchungen von Wahlbaum[1]) scheint ja allerdings der Haut und dem Haarkleid der Kaninchen eine ziemliche Rolle in der Genese des Temperaturanstieges, nach dem Wärmestich wenigstens, zuzukommen. Allerdings handelte es sich bei jenen Versuchen nicht um direkte Temperaturmessungen in der Haut, sondern auf indirektem Wege, durch den Einfluß der Scheerung, wurde diese Beziehung erschlossen. Wie sehr diese äußeren Verhältnisse maßgebend sind, zeigt sehr deutlich das differente Verhalten der verschiedenen Thermoelemente nach dem Tode (Fig. 2). Daß aber das Sinken der Hauttemperatur beim Fieberanstieg wahrscheinlich unter ungünstigeren äußeren Bedingungen der Tiere eingetreten wäre, erschließen wir aus dem Umstand, daß auch in unseren Versuchen meistens die Haut

1) Wahlbaum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 153.

erst einige Zeit nach dem Darm sich zu erwärmen begann, und daß die Gefäße der Ohren, eines schlecht behaarten und in unsern Versuchen nicht künstlich geschützten Körperteiles, schon einige Minuten nach der Injektion weniger stark gefüllt waren.

Aus den Ergebnissen dieser 1. Serie lassen sich somit wenig positive Schlüsse ziehen; der Hauptgrund hierfür liegt offenbar in der auch hier noch ungenügend raschen Orientierung über die zeitlichen Verhältnisse des Temperaturanstieges, und das liegt wieder in der Methodik begründet. So empfindliche Galvanometer, wie das von uns verwendete, brauchen $1^1/_2$—2' zu ihrer völligen Einstellung; wenn nun aber 4 Thermoelemente abgelesen werden müssen, so

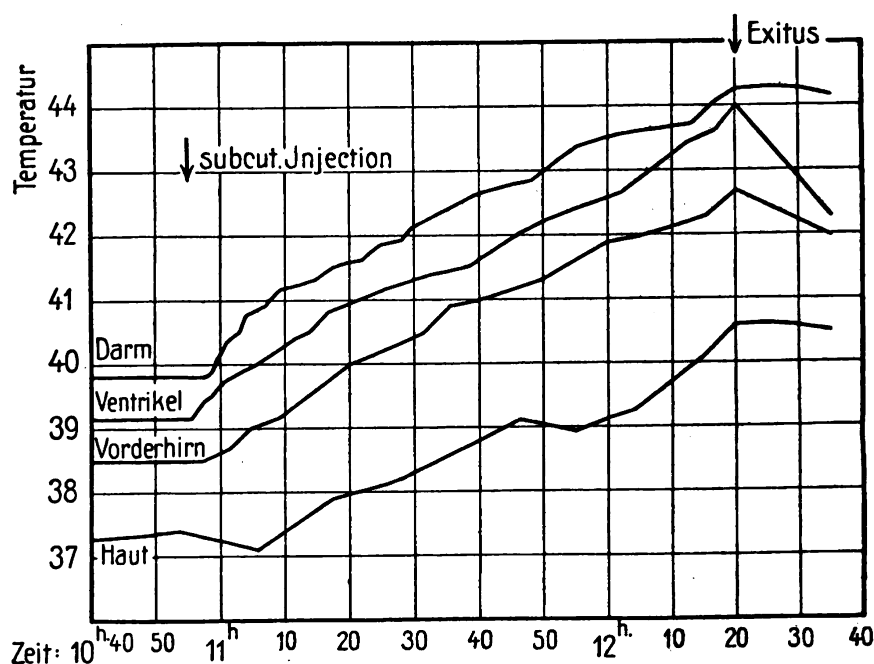


Fig. 2.

Typus des Verlaufes der vier Kurven bei subkutaner Injektion und deren Verhalten beim Exitus.

kommt nur alle 7—8 Minuten wieder dasselbe an die Reihe. Das wäre ja nun vollkommen genügend, wenn der Temperaturanstieg sich sehr langsam vollzöge, was aber bei unserer Substanz nicht der Fall war und auch nicht sein sollte. Es war daher bei der getroffenen Versuchsanordnung nur möglich, den allgemeinen Verlauf der Temperaturen an den verschiedenen Stellen während der Fieberanstieges zu bestimmen; dagegen konnte nicht mit Sicherheit erkannt werden, ob nicht an dem einen oder andern Orte der Temperaturanstieg zeitlich vorauseile gegenüber den andern.

Um diese Unvollkommenheit zu beheben, sind wir zu den Experimenten der

2. Serie

übergegangen, wobei der Gedankengang folgender war:

Es mußte die Möglichkeit der kontinuierlichen Ablesungen an mehreren Stellen zugleich gegeben sein, damit die großen Zeitintervalle von sieben Minuten von einer Ablesung zur andern an derselben Stelle wegfallen. Da es nun technisch ganz unmöglich war, für jedes einzelne Thermoelement ein vollständiges Galvanometer und eine Beobachtungsstation für kontinuierliche Ablesung einzurichten, so haben wir uns folgendermaßen geholfen:

Für die Messung im Gehirn mußte unbedingt das Thermoelement verbleiben, weil es nur so möglich war, topographisch absolut sichere Messungen bei minimalster anatomischer Läsion durchzuführen. Da ferner die vorausgehenden Versuche ergeben hatten, daß sowohl Ventrikel als Vorderhirnkurven für sich regelmäßig verlaufen, wurde in dem einzelnen Versuche jeweils nur der Ventrikel oder das Vorderhirn gemessen. Aus der Vergleichung der Resultate der Einzelversuche, falls dieselben konstant ausfielen, was tatsächlich der Fall war, ergab sich dann durch Synthese das gleichzeitige Verhalten der beiden Gehirnpartien. Die Temperatur im Rektum wurde gemessen mit einem sehr dünnwandigen Normalthermometer, das von Götze in Leipzig angefertigt und auf welches das Thermoelement geeicht worden war. Die Hauttemperatur wurde durch ein ebensolches Hg-Thermometer mit flachem Quecksilbergefäß, welches sich breit der Haut anlegen ließ, ermittelt. Dasselbe wurde auf die rasierte Haut mit zwei Stichen fixiert und mit Leukoplast überklebt. So konnte man kontinuierlich und auf $^1/_{50}{}^\circ$ genau die Temperaturen an den drei Stellen gleichzeitig ablesen, was natürlich auch drei ständige Beobachter voraussetzte. Um nun auch den Fiebereintritt, resp. die Ursache desselben so unvermittelt und sicher wie möglich wirken zu lassen, haben wir an Stelle der subkutanen Injektion die intravenöse gesetzt. So konnten wir hoffen, die denkbar günstigsten Bedingungen für die Erkenntnis zeitlicher Differenzen im Temperaturanstieg geschaffen zu haben. Da die Beobachtungen des Thermometers im Rektum bei dem in dem Holzkäfig sitzenden Tier Schwierigkeiten machte, haben wir bei der Mehrzahl dieser Versuche die Tiere flach mit dem Bauch auf einem Brett fixiert. Um die in dieser Lage regelmäßig eintretende Temperatursenkung zu verhindern, wurde zwischen Bauch und Brett ein genau regulierbarer elektrischer

Thermophor eingeschaltet. Die Rektaltemperaturen blieben bei dieser Versuchsanordnung innerhalb einer Stunde bis auf etwa $^1/_{20}{}^0$ konstant. Ebenso blieben auch ganz konstant die Temperaturen der beiden Gehirnstellen, vorausgesetzt daß die schon früher erwähnte Einbandagierung der Wundstelle mit Watte und Leukoplast durchgeführt wurde.

Auch bei der neuen Anordnung in der Lagerung des Tieres zeigte ein Kontrollversuch, daß die Einführung des Thermoelementes in das Gehirn an den Temperaturen der verschiedenen Stellen nichts änderte innerhalb der für das Experiment notwendigen Zeit. Einige Male haben wir uns auch noch vergewissert, daß eine vorausgehende intravenöse Injektion von 5—8 ccm körperwarmer Ringerlösung nichts

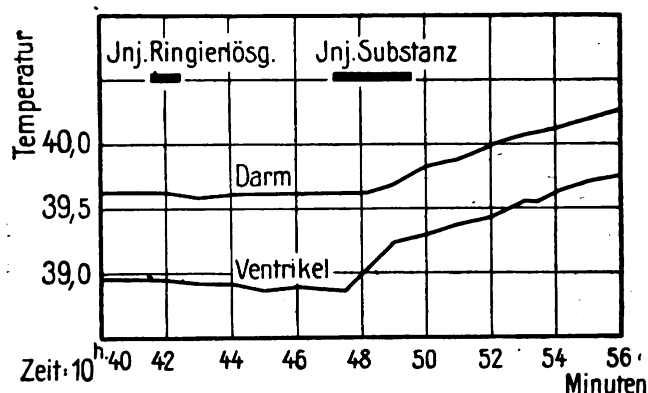


Fig. 3. Versuch 17.

Negativer Einfluß der Injektion von Ringerlösung und zeitliche Differenz im Fieberanstieg zwischen Ventrikel und Darm.

an den Temperaturen, speziell auch im Gehirn, zu ändern vermochte (vergl. Fig. 3); nachher wurde dann das Monomethyl des β-Tetrahydronaphthylamins eingespritzt, ebenfalls in einigen Kubikzentimetern körperwarmer Ringerlösung.

Die Resultate dieser zweiten Serie sind nun durchaus befriedigend gewesen und haben eine klare Antwort auf unsere Fragestellung: Wo beginnt der Temperaturanstieg, ergeben.

Als typisches Beispiel verweisen wir auf Versuch 17.

Kaninchen, 2200 g. 11. VI. 13. Das Tier liegt auf dem elektrischen Thermophor aufgespannt. Hg-Thermometer im Rektum; Thermoelement im r. Gehirn-Ventrikel. 10,41 Uhr 30 Sekunden wird zuerst eine intravenöse Ringerinjektion gemacht, ohne daß die Kurven davon irgend nennenswert beeinflußt wurden (Fig. 3). Hierauf wird 10,47 Uhr 15 Sekunden 0,035 g der Substanz in 8 ccm körperwarmer Ringerlösung intravenös

langsam eingespritzt. Schon 20 Sekunden nach Beginn der Injektion fängt die Temperatur im Ventrikel an zu steigen und zwar sehr energisch, so daß am Ende der Injektion 10,49 Uhr 30 Sekunden die Erhöhung schon 0,38° beträgt. Die Steigerung im Darm beginnt genau 60 Sekunden später als die im Ventrikel.

Ganz gleich, vielleicht noch typischer, verlief der Versuch Nr. 16, mit genau der gleichen Anordnung. (Fig. 4.) Um 10,56 Uhr 15 Sekunden

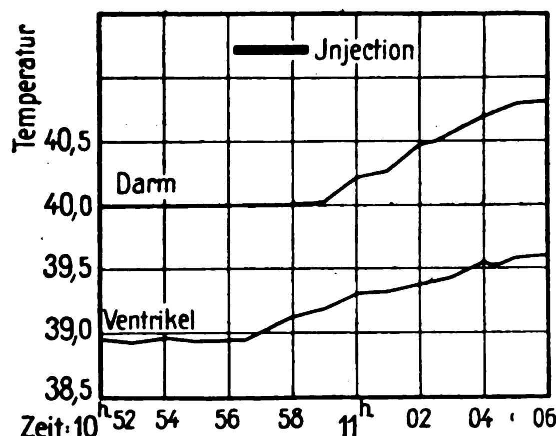


Fig. 4. Versuch 16.
Zeitlicher Beginn des Fiebers im Ventrikel und Darm nach intravenöser Injektion.

wurde bei ganz konstanter Ventrikel- und Darmtemperatur die Injektion von 0,0376 g des Monomethylderivates in 8 ccm Ringerlösung begonnen. Schon 19 Sekunden später beginnt die Temperatur im Ventrikel zu steigen und steigt konstant weiter, während der Darm noch zunächst ganz ruhig bleibt und erst 130 Sekunden später setzt auch dort die Steigerung ein.

Ferner sei hier noch Versuch Nr. 29 genauer angeführt, weil bei demselben auch die Hauttemperatur eine ganz leichte Senkung zu Beginn des Temperaturanstieges aufwies. Das Tier erhielt um 11,36 Uhr 45 Sekunden die intravenöse Injektion, 0,013 g Substanz. Schon 15 Sekunden später beginnt die Temperatur im Ventrikel zu steigen (Fig. 5) und fast gleichzeitig die Haupttemperatur etwas weniges zu sinken. 11,39 Uhr 8 Sekunden ist die intravenöse Injektion beendet. Die Temperatur im Ventrikel ist zu dieser Zeit schon von 38,60° gestiegen auf 38,88°. Der Darm beginnt mit der Steigerung 90 Sekunden nach der Injektion, also 75 Sekunden später als der Ventrikel; Der Anstieg erfolgt auch, anfänglich wenigstens, weniger energisch als im Gehirn. Fünf Minuten später fängt dann die Haut auch an zu steigen.

In den drei hier angeführten Experimenten ist gewiß für jeden wie auch für uns das auffallendste die unglaublich rasche Reaktion von seiten des Ventrikels auf die Injektion. Wir haben uns auch deshalb durch eine Reihe von Kontrollversuchen überzeugt, daß diese

Beobachtung auch wirklich den Tatsachen entspricht. Wir haben zunächst den Verdacht gehabt, daß die Empfindlichkeit des Thermoelementes eine wesentlich größere sein könnte als die des Hg-Thermometers; deshalb haben wir in einigen Versuchen das Thermoelement ins Rektum eingeführt, in den Ventrikel dagegen, um völlig gleiche Versuchsbedingungen zu haben, ein leeres Drähtchen gestoßen und dann wieder die Injektion ausgeführt. Das Resultat war dasselbe, indem zur gleichen Zeit wie beim Hg-Thermometer, d. h. frühestens 50 Sekunden nach Beginn der Injektion, die Steigerung im Rektum anfing. Wir besitzen keinen einzigen Versuch, in dem die Steigerung im Darm früher oder auch nur ganz gleichzeitig begonnen hätte wie im Ventrikel. Wohl ist es vorgekommen, daß die Differenz zwischen beiden kleiner wurde, z. B. nur 40 Sekunden betrug, aber eine Differenz zugunsten des Ventrikels bestand immer.

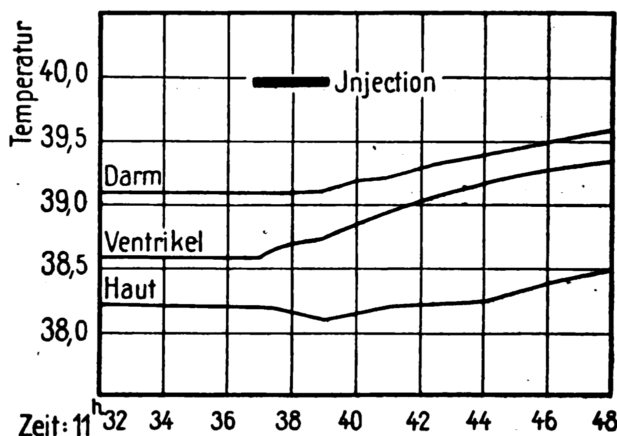


Fig. 5. Versuch 29.

Zeitliche Differenzen im Fieberanstieg zwischen Ventrikel, Darm und Haut.

Was dann den weiteren Verlauf des Anstieges betrifft, so ergab sich in der Mehrzahl der Versuche zunächst ein stärkeres Steigen der Ventrikeltemperatur gegenüber der des Darmes; bald aber ließ diese rasche Zunahme nach und es fing darauf der Darm lebhafter an aufwärts zu gehen; meist verliefen dann von einer gewissen Zeit nach der Injektion ab die beiden Kurven ziemlich gleichmäßig ansteigend. Die erreichten Temperaturen waren oft recht bedeutend; im Versuch 14 z. B. stieg die Temperatur des Darmes von 39,9 auf 44,35°; im Durchschnitt betrug der Anstieg 3,5° innerhalb einer Stunde nach der Injektion. Sehr interessant ist auch die schon bei der ersten Versuchsserie erwähnte Tatsache, daß fast im Moment des Eintrittes des Exitus die Ventrikeltemperatur in steiler Kurve

abfällt, während der Darm und die Haut zunächst gar nicht beeinflußt werden, ja anfänglich sogar noch etwas weiter steigen (vgl. Fig. 2). Dieses Verhalten spricht auch sehr deutlich für die verschiedene thermische Bedeutung der betreffenden Stellen. In einigen Versuchen war bei sehr bedeutender Temperatursteigerung ($4\frac{1}{2}^{\circ}$) plötzlich der Exitus des Tieres eingetreten, ohne daß die beiden Personen, welche die Quecksilberthermometer beobachteten das im Augenblick selber bemerkt hätten. Regelmäßig signalisierte der das Gehirnthermoelement Beobachtende das eingetretene Ereignis durch die Frage, was passiert sei, die Temperatur des Gehirns falle ganz rapide ab. Wir haben dann in einigen Versuchen willkürlich zu bestimmten Zeiten den Tod des Tieres durch intravenöse Injektion verschiedener Substanzen herbeigeführt. Stets fiel sofort die Ventrikeltemperatur steil ab, während meist Darm und Haut noch etwa fünf Minuten weiter anstiegen, dann stehen blieben und langsam zurückgingen.

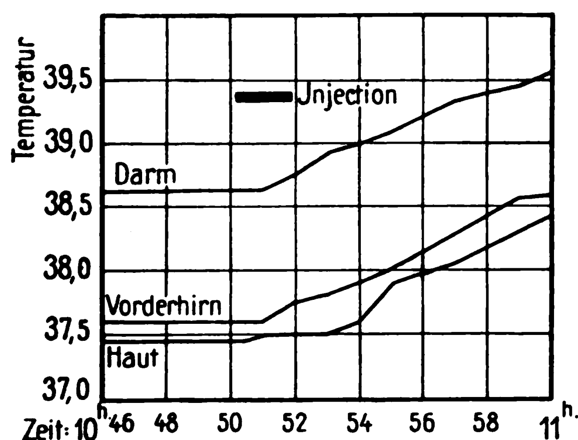


Fig. 6. Versuch 28.

Zeitliches Verhalten des Fieberanstieges in Vorderhirn, Darm und Haut nach intravenöser Injektion.

Bei einzelnen Versuchen hatten wir 20 bis 30 Minuten nach der ersten Injektion nochmals eine etwas kleinere Dosis des Monomethyls des β-T etwa 0,02 g intravenös eingespritzt. Irgend eine deutliche Beeinflussung der beiden Kurven war dabei nicht zu erkennen.

Nach diesen interessanten Ergebnissen waren wir sehr gespannt auf die Resultate bei Verlegung des Thermoelementes in eine Hirnpartie, die nach den Versuchen von Isenschmid und Krehl (a. a. O.) nichts mit der Temperaturregulierung zu schaffen hat.

Fig. 6 zeigt uns die Kurven eines solchen Versuches (Nr. 28). Es betrifft dies ein Kaninchen von 1900 g, welches neben den Thermo-

metern im Darm und an der Haut ein Thermoelement im Vorderhirn hatte. Nach der intravenösen Injektion von 0,035 Monomethylderivat des β-T sehen wir, im Gegensatz zu der Ventrikelkurve, zunächst 55 Sekunden lang gar keine Veränderung, dann beginnt fast gleichzeitig Darm und Hirn zu steigen und ebenso auch die Haut.

Ganz besonders interessant aber ist Versuch 21. Das kräftige Kaninchen von 2700 g, welches ganz in gleicher Weise präpariert war wie das vorhergehende, erhielt 0,032 g des Monomethylderivates intravenös (Fig. 7). Darauf trat nicht nur keine Steigerung der

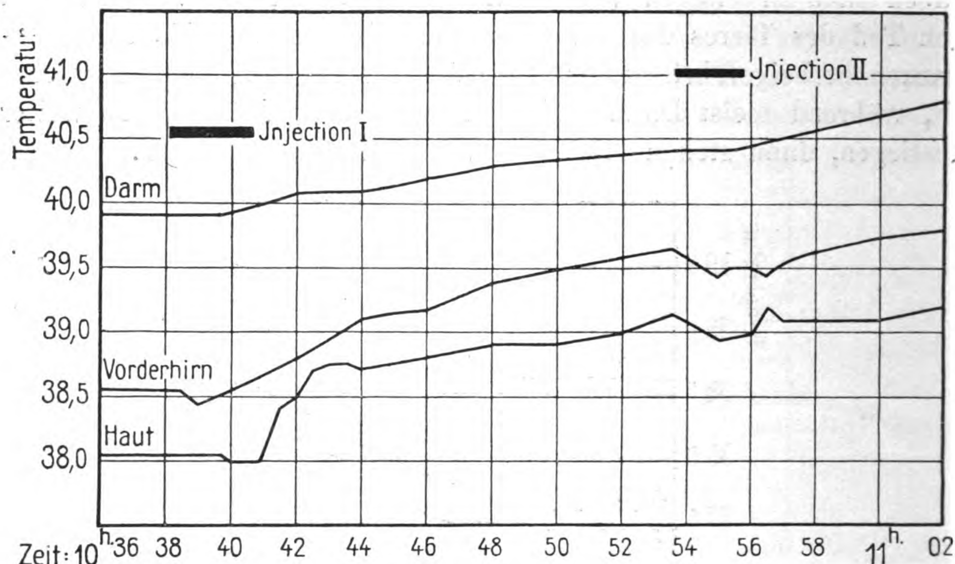


Fig. 7. Versuch 21.

Anfänglich paradoxes Verhalten der Temperatur des Vorderhirns bei intravenöser Injektion.

Hirntemperatur, sondern sogar eine kleine Senkung auf, während der Darm zunächst nicht beeinflußt war und in der gewöhnlichen Zeit nachher anfing zu steigen; 15 Sekunden nach ihm erhöhte sich dann auch die Temperatur im Vorderhirn. Um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Zufälligkeit gehandelt habe, wurde bei demselben Tier 16 Minuten später eine zweite intravenöse Injektion von 0,026 g Substanz in Ringerlösung gemacht. Auch diesmal (Fig. 7) trat wieder die Senkung im Vorderhirn ein, ohne daß der Darm irgendwie darauf reagiert hätte. Es ist dies der einzige Versuch, bei welchem eine derartige paradoxe Reaktion des Vorderhirns auftrat; sie kann nur durch vasomotorische Einflüsse, die vielleicht durch die Funktionsänderung des Ventrikelgebietes bedingt waren, zu-

sammenhängen. Etwas Ähnliches wurde bei den Ventrikelmessungen nie beobachtet.

Trat gegen Ende des Experimentes plötzlich der Exitus ein, so zeigte sich dies auch hier durch fast momentanes Fallen der Temperatur im Vorderhirn an, doch verlief die Kurve meist etwas weniger steil abwärts als bei den Messungen im Ventrikel. Wie dieses verschiedene Verhalten sicher zu erklären ist, wissen wir nicht; vielleicht hängt es nur mit der höheren Temperatur des Ventrikels gegenüber der des Vorderhirns zusammen.

Auch in dieser zweiten Versuchsserie erwies sich wieder die Haupttemperatur als durchaus nicht charakteristisch verändert; es fehlte meistens die initiale Senkung durch Gefäßkontraktur, was wohl auch auf dieselben Umstände wie bei den früheren Versuchen, d. h. auf die künstlich verhinderte Wärmeabgabe zurückzuführen ist. Auch hier war aber regelmäßig einige Minuten nach der Injektion eine geringere Füllung der Ohrgefäße zu beobachten und die Löffel waren auch meist etwas kühler anzufühlen als vorher.

Bei den eben erwähnten Versuchen sind es zwei Tatsachen, die unser besonderes Interesse beanspruchten. Wir waren erstens sehr erstaunt über die ungewöhnlich rasche Reaktion von seiten des Organismus auf die pyrogene Substanz. Nimmt man auch nur die Temperaturen des Darmes zur Grundlage, so stehen wir doch der Tatsache gegenüber, daß etwa 60 Sekunden nach der Injektion die Temperatur im Darm bereits und konstant zu steigen beginnt, also mit Sicherheit der Fieberanstieg bereits begonnen hat. Noch viel frappanter ist die Sache bei dem Ventrikel, wo schon 15—20 Sekunden nach der Injektion eine Temperaturerhöhung sich einstellte. Wir haben zuerst an der Richtigkeit dieser Beobachtungen gezweifelt und stets wieder Kontrollversuche ausgeführt. Um Beobachtungsfehler kann es sich bestimmt nicht handeln, denn wir haben stets, wie sich das ja auch aus den abgebildeten Kurven ergibt, die Konstanz der Temperatur abgewartet, bevor eingespritzt wurde. Um eine Störung aber oder zufällige Reaktion, z. B. von seiten der Zirkulation, kann es sich auch deswegen nicht handeln, weil wir konstant die gleichen Resultate erhielten, und weil von dem Momente des ersten Ansteigens an die Temperatur sich andauernd gleichmäßig aufwärts bewegte. Remissionen wurden nie beobachtet. Wir haben also mit dieser Erscheinung als einer Tatsache zu rechnen.

Das zweite Ergebnis, das uns ebenfalls durch seine Regelmäßigkeit und Klarheit überraschte, war die früher einsetzende Temperatur-

steigerung des Ventrikelgebietes gegenüber dem Gebiet des Vorderhirns. In der schematischen Zeichnung (Fig. 8) sind die Mittel aus den zahlreichen Versuchen über den Beginn des Fieberanstieges zusammengestellt. Es geht aus denselben hervor, daß zuerst der Ventrikel mit der Erwärmung beginnt, dann folgen fast gleichzeitig Vorderhirn und Darm und zuletzt und etwas unregelmäßig, mitunter nach vorausgegangener leichter Senkung, fängt die Haut an zu steigen.

Soweit die Tatsachen. Wie sind dieselben zu deuten? Es scheint uns, daß damit die Lösung der viel diskutierten Frage, wo der An-

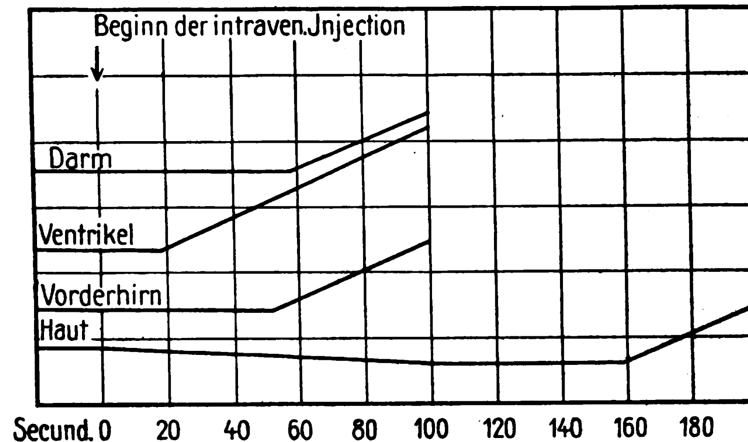


Fig. 8.

Schematische Darstellung des zeitlichen Fieberanstieges in Ventrikel, Vorderhirn, Darm und Haut nach intravenöser Injektion.

stieg beim chemisch-infektiösen Fieber zuerst beginne, gegeben sei. Damit scheint uns auch eine Verständigung in der Fieberlehre möglich. Wenn der erste Anstieg dort erfolgt, wo nach den bisherigen Untersuchungen allein die Temperaturregulierung stattfindet, so deutet das auf eine primäre erhöhte Tätigkeit jener Zentren hin. Es ist dabei noch speziell zu berücksichtigen, daß eine Verlagerung der Blutmenge, z. B. von der Haut nach den inneren Organen, als Ursache der Temperatursteigerung im Ventrikel nach dem Vorausgehenden ausgeschlossen erscheint. Natürlich kann die vermehrte Wärmeproduktion jener beschränkten Gebiete nicht hinreichen, um die 40—60 Sekunden später einsetzende allgemeine Temperatursteigerung des Körpers zu erklären. Wohl aber wird dadurch zum ersten Male bewiesen, daß beim toxischen Fieber die Temperatursteigerung sich einleitet mit einer Funktionsänderung (Vermehrung der Arbeitsleistung?) der temperaturregulierenden Gehirnregion. Es stimmt dieses Ergebnis mit

Versuchen von A. Mosso[1]), welcher nachweisen konnte, daß Herabsetzung und Steigung psychischer Vorgänge einhergeht mit Sinken oder Steigen der Temperatur in der psychomotorischen Region. Diese letztere wurde bei unsern Versuchen primär gerade nicht beeinflußt. Weitere Untersuchungen werden feststellen müssen, welche Organe dann auf den Befehl der in Aufruhr gebrachten Zentren so prompt die Steigerung der Wärmeproduktion einleiten. Daß es in unsern Versuchen diese letztere und nicht die Einschränkung der Wärmeabgabe in der Hauptsache ist, welche die Temperaturerhöhung bedingt, wurde schon weiter oben auseinandergesetzt. Die uns so frappierende Schnelligkeit der fieberhaften Reaktion hat eigentlich auch nichts Abnormes an sich; wir müssen uns nur von den Vorstellungen befreien, die wir uns auf Grund einer ungenügenden Versuchstechnik bis jetzt gebildet haben. Wenn nach dem Temperaturstich, wenn nach Injektion von Bakterienkolonien 1—2 Stunden bis zum Fieberanstieg vergehen, so schließen wir jetzt daraus eben nur, daß jene Eingriffe nicht als unmittelbar wirkende pyrogenetische Einflüsse zu betrachten sind, sondern daß ihre Wirkungen auf einem Umwege zustande kommen müssen; darüber sind noch weitere Untersuchungen nötig. Tatsächlich unterscheiden sich auch die von uns beobachteten Intervalle zwischen Injektion einerseits und Reaktion des spezifischen Organes andrerseits nicht von den nach Einspritzung von Adrenalin, Pilocarpin usw. beobachteten Zeiten, sie sind bei uns sogar etwas länger, weil doch das Freiwerden der neu gebildeten Wärme und deren Registrierung eine gewisse Trägheit in die Beobachtung einführt.

Zusammenfassung.

Durch subkutane und intravenöse Injektion des Monomethylderivates des alicyklischen Tetrahydro-β-Naphthylamins läßt sich schon in wenigen Minuten eine deutliche Erhöhung der Körpertemperatur erzielen.

Schon 15—20 Sekunden nach dem Eindringen des Stoffes in die Blutbahn beginnt die Temperatur im gesamten Gebiet der Gehirnventrikel sich zu erhöhen. Im Vorderhirn dagegen beginnt der Anstieg erst etwa 40—60 Sekunden später und noch einige Sekunden länger dauert es, bis die Darmtemperatur zu steigen anfängt.

1) A. Mosso, Des phénomènes psychiques et la températur du cerveau, Arch. ital. de Biol. Bd. XVIII.

Die Hauttemperatur erfährt während der Zeit des Ventrikelanstieges mitunter eine Senkung, mitunter bleibt sie ganz gleich, sie beginnt dann einige Minuten später ebenfalls zu steigen.

Tritt während der Fieberbewegung plötzlich der Exitus ein, so fällt momentan die Temperatur im Ventrikel ab und zwar sehr steil. Im Vorderhirn tritt gleichzeitig eine Senkung ein, sie ist aber weniger intensiv als im Ventrikel. Darm und Haut behalten die Temperatur noch einige Minuten unverändert bei.

Diese Tatsachen sprechen dafür, daß das Eindringen fiebererzeugender Substanzen in erster Linie und zunächst ganz isoliert eine Funktionsänderung mit erhöhter Arbeitsleistung im Gebiet der Temperaturregulierungszentren hervorruft; erst sekundär ändern die übrigen Gebiete ihre Temperatur.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
(Vorstand: Professor Dr. H. Kionka.)

Über lokale Reizwirkung von Herzmitteln mit Rücksicht auf deren Verwendbarkeit zur subkutanen Injektion.

Von
Dr. med. **Arnold Holste**,
Assistent des Institutes.

Die inkonstante Wirkung von Digitalisinfusen, welche auf dem nach Ort und Jahreszeit der Sammlung, sowie nach Alter der Droge verschiedenen Wirkungswerte der Blätter beruht, nicht minder die mehr oder weniger große Unverträglichkeit derselben, welche durch die bei Kreislaufstörungen meistens vorhandenen Abnormitäten der Magenfunktion noch gesteigert wird, sind die Veranlassung gewesen, daß man sich seit einer Reihe von Jahren bemüht hat, Präparate aus Digitalisblättern herzustellen, welche die genannten Nachteile ausschließen. Insbesondere richtete man sein Augenmerk darauf, die wirksamen Prinzipien der Droge in eine Form zu bringen, welche eine Injektion ermöglicht. Es gibt eine Reihe schon in der Praxis bewährter, sowie mehrere erst kürzlich eingeführte Digitalismittel, welche die obigen Forderungen erfüllen und sich auch zu Injektionszwecken eignen. Diejenigen Präparate werden in der Praxis den Vorzug verdienen, welche ceteris paribus ohne jede lokale Reizerscheinung subkutan gegeben werden können, da die intravenöse Applikation in vielen Fällen Schwierigkeiten begegnet.

Diese Überlegungen sind für mich die Veranlassung gewesen, die wichtigsten dem Arzte zur Verfügung stehenden Herzmittel auf ihre lokalen Reizwirkungen, namentlich bei subkutaner Darreichung, zu untersuchen, sowie, wenn möglich, festzustellen, welche Körper diese örtlichen Reizungen verursachen.

Bei meinen ausschließlich an Kaninchen ausgeführten Versuchen wurde jedes Präparat in doppelter Weise geprüft: erstens dadurch, daß zwei Tropfen mittelst einer kleinen Pipette in den Konjunktivalsack gebracht wurden, und zweitens durch subkutane Injektion eines $^1/_2$ ccm. Jeder Versuch ist der Kontrolle wegen an zwei Kaninchen, sehr oft an einer noch größeren Anzahl ausgeführt. Um jeden Einwand auszuschließen, mußte bei den Injektionen, wie dies auch Kaufmann[1]) getan hat, aseptisch gearbeitet werden. Zu diesem Zwecke wurde an den Hinterschenkeln der Kaninchen eine etwa Fünfmarkstück große Stelle geschoren, eingeseift, rasiert und nachher mit 96 % Alkohol und 1 ‰ Sublimat energisch abgerieben. Die benutzte Spritze — Metallstempel und -deckel — wurde ebenso wie die Kanüle ausgekocht und vor dem Gebrauch mit absolutem Alkohol ausgespritzt. Selbstverständlich ist auch für die erforderliche Handdesinfektion Sorge getragen worden. Zur Injektion sind der Inhalt der mir zur Verfügung gestellten Ampullen unmittelbar nach der Öffnung oder frisch von mir selbst bereitete Lösungen der betreffenden Körper verwandt. An dieser Stelle will ich nicht unterlassen, den betreffenden Firmen für die große Liebenswürdigkeit, mit welcher sie mir die sehr wertvollen Präparate zur Verfügung gestellt haben, verbindlichst zu danken. Als Kontrolle sind Einträufelungen, und Injektionen mit Gemischen aus destilliertem Wasser, Alkohol und Glyzerin von gleichen Konzentrationen, wie die zur Lösung der einzelnen Körper erforderlichen, ausgeführt, und zwar mit absolut negativem Erfolge. Schon Robert Koppe[2]) hat nachgewiesen, daß bei Hunden subkutane Injektionen von 5 ccm Alkohol von 50 % völlig wirkungslos bleiben. Als Beispiel dieser von mir ausgeführten Kontrollversuche gebe ich untenstehend die Resultate wieder, welche mit dem Lösungsmittel des Digalens erhalten worden sind, und gehe dazu über, die Versuche im einzelnen zu besprechen.

I. Digifolin.

Das Digifolin wird von der Gesellschaft für Chemische Industrie zu Basel hergestellt und enthält nach Angabe der Fabrik die therapeutisch wirksamen Digitalisglykoside, ist aber frei von allen saponinartigen Substanzen und Kaliumsalzen, abgesehen von minimalen,

---

1) Paul Kaufmann, Über den Einfluß des Digitoxins auf die Entstehung eitriger Phlegmone. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 25, 1887, S. 397.

2) Dr. Robert Koppe, Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitaleïns. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. Bd. 3, Heft 3 und 4, 1875, S. 274.

nur durch Flammenreaktion nachweisbaren Spuren. Die Digifolinlösung ist farb- und geruchlos; es sind demnach Beimengungen, wie z. B. Chlorophyll und Luteolin, ausgeschieden. Durch ein bestimmtes Verfahren wird auch das im Digifolin enthaltene amorphe Digitoxin in gewissen, für die therapeutische Anwendung geeigneten Grenzen in Lösung gebracht; der Ampulleninhalt ist eine wäßrige, neutral reagierende Lösung der Aktivglykoside unter Zusatz von etwas Kochsalz. Digifolin gibt die Kellersche Digitoxinreaktion (Blaufärbung der mit Schwefelsäure unterschichteten eisenhaltigen Eisessiglösung) und die Kilianische Digitalinreaktion, also Rot- bis Rotviolettfärbung der eisenhaltigen konzentrierten Schwefelsäure. Aus dem Digifolin kann kristallisiertes Digitoxin nach der Methode von Kiliani dargestellt werden.

1. Zwei Tropfen aus einer Ampulle in den linken Augenbindehautsack.

Kan. 5. Kan. 6.

Keinerlei Reaktionserscheinungen. 60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

Kan. 47. Kan. 48.

Keine lokalen Reizerscheinungen. 3 Stunden beobachtet.

II. Digalen.

Das Digalen ist nach Angabe der herstellenden Firma, F. Hoffmann-La Roche in Grenzach, das Digitoxinum solubile Cloëtta. Ob dieser Körper ohne Hilfsmittel wasserlöslich (solubile) ist, soll hier nicht entschieden werden, jedenfalls ist nach den Mitteilungen von C. Schaerges[1]), eines Chemikers der betreffenden Fabrik, das Digalen in 25%igem Glyzerinwasser gelöst, dem 5% Alkohol zugesetzt sind. Der Ampulleninhalt reagiert neutral.

A. Ampulleninhalt.

1. Zwei Tropfen aus einer Ampulle in den rechten Konjunktivalsack.

	Kan. 1.	Kan. 2.
5 Min.	injiziert	injiziert
10 »	»	»
20 »	»	»
30 »	stärker injiziert und gerötet	stärker gerötet
45 »	gerötet	gerötet
60 »	»	»

1) C. Schaerges, Über Digalen. Pharmazeut. Zentralhalle 1905, Nr. 2, S. 23 ff.

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

	Kan. 1.	Kan. 2.
10 Min.	gerötet	Schwellung und Rötung
20 »	»	» » »
30 »	gerötet, etwas geschwollen	Schwellung stärker, gerötet
45 »	gerötet, Schwellung läßt nach	Schwellung und Rötung
60 Min.	gerötet	Schwellung geringer, Rötung etwas abgeblaßt, aber noch deutlich.

B. Lösungsmittel des Digalens.

(Beispiel der oben erwähnten Kontrollversuche.)

1. Zwei Tropfen einer den oben angegebenen Verhältnissen entsprechenden wäßrigen Lösung in den linken Konjunktivalsack.

Kan. 11.	Kan. 12.
Keinerlei Reaktion.	60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm derselben Lösung subkutan.

Kan. 11.	Kan. 12.
Keine Reizerscheinung.	2 Stunden beobachtet.

Es ist somit der Beweis erbracht, daß die infolge der subkutanen Einspritzung des Digalens beim Kaninchen auftretenden lokalen Reizerscheinungen nicht dem Alkohol- oder Glyzeringehalte des Lösungsmittels, sondern dem Körper selber zur Last zu legen sind.

III. Digipuratum Knoll.

Das Digipuratum wird von Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh. durch ein Verfahren gewonnen, bei dem alle chemischen Eingriffe, welche eine Veränderung der wirksamen Stoffe verursachen könnten, vermieden und die Entfernung von ungefähr 85 % Ballaststoffen, insbesondere die Ausscheidung der saponinartigen Körper (Digitonin) erzielt werden soll. Digipuratum ist ein gelbes, geruchloses Pulver, welches in kaltem Wasser und verdünnten Säuren unlöslich, dagegen sehr leicht in verdünnten Alkalien zu lösen ist. In demselben sollen die wirksamen Digitalisglykotannoide in gleichbleibendem Verhältnis eingestellt sein; die Anwesenheit von Digitoxin und Digitalin ist durch die bekannten Reaktionen leicht zu beweisen. Die Reaktion des Ampulleninhaltes ist neutral.

1. Zwei Tropfen aus einer Ampulle; rechtes Auge.

	Kan. 42.	Kan. 47.
10 Min.	rosa	rosa
20 »	»	»
30 »	»	»
40 »	leicht gerötet	leicht gerötet
50 »	» »	» »
60 »	rosa	rosa

2. $^{1}/_{2}$ ccm aus einer Ampulle subkutan.

Kan. 42. Kan. 47.
Keinerlei Reaktion. 60 Min. beobachtet.

IV. Digipan (Dr. Haas).

Das Digipan (Dr. Haas), dargestellt von C. H. Burk in Stuttgart, enthält nach Angabe der Fabrik mit Ausnahme des Digitonins die Glykoside der Fol. Digitalis, welche bei einer 30° C nicht überschreitenden Temperatur gewonnen werden. Schüttelt man wäßrige Digipanlösungen mit Chloroform aus, so soll nach dem Verdunsten des letzteren ein Rückstand bleiben, von dem ein Teil in eisenchloridhaltigem Eisessig gelöst, mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, die Kellersche Reaktion zeigt. Ein anderer, ganz geringer Teil gibt mit ferrisulfathaltiger Schwefelsäure die Kilianische Reaktion, dagegen sollen die Windaussche und Kellersche Digitoninreaktion negativ ausfallen, dieser saponinartige Körper also fehlen.

Lösung von 3 mg : 10 ccm aqua destillata. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen dieser Lösung in den linken Konjunktivalsack.

Kan. 1. Kan. 48.
Keine Reaktion. $2^{1}/_{2}$ Stunde beobachtet.

2. $^{1}/_{2}$ ccm derselben Lösung subkutan.

Kan. 2. Kan. 5.
Absolut reizlos. 6 Stunden beobachtet.

V. Digital-Golaz.

Die Golaz-Dialysate der Chemischen Fabrik Zyma A.-G. in Aigle (Schweiz) und St. Ludwig (Elsaß) sind laut Angabe der Fabrik nach einem besonderen Dialysierverfahren hergestellte, chemisch und physiologisch titrierte Extrakte aus frischen Pflanzen. Diese spezielle Herstellungsmethode — Extraktion ohne Erwärmung bei Luftabschluß — soll die wirksamen Pflanzenbestandteile in unverändertem

Zustande erhalten. Beim Digital-Golaz werden von den Aktivglykosiden das Digitoxin und Digitalin chemisch bestimmt und die physiologische Einstellung am Froschherzen vorgenommen. Die sterilen Ampullen enthalten eine neutral reagierende Lösung des Digital-Golaz in »isotonischem Wasser« (Fabrikangabe), ohne Alkohol, Glyzerin und Azeton.

1. Zwei Tropfen einer Ampulle in den linken Konjunktivalsack.

Kan. 5. Kan. 50.

Keine Reaktion. 75 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

Kan. 15. Kan. 48.

Keine Reaktionserscheinung. $4^1/_2$ Stunde beobachtet.

VI. Digitalysatum Bürger.

Dasselbe wird von dem Apotheker Joh. Bürger, Wernigerode a. Harz, aus den frischen Harzer Digitalisblättern dargestellt, welche sofort nach der Ernte, ohne getrocknet zu werden, zur Verarbeitung gelangen. Das Extrakt wird nach Bericht des Fabrikanten durch Dialyse von kolloiden Bestandteilen befreit und mit geringem Alkoholzusatz versehen. Die Reaktion des Flaschenpräparates ist schwach sauer, die des Ampulleninhaltes neutral bis schwach alkalisch.

1. Zwei Tropfen einer Ampulle in den rechten Konjunktivalsack.

Kan. 34. Kan. 44.

Keine Reaktion. 60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

Kan. 5. Kan. 47.

Keine Reaktionserscheinungen. $4^1/_2$ Stunde beobachtet.

VII. Digifusum Kullmann.

Nach den Angaben des Fabrikanten, des Apothekers A. Kullmann in Engelhartszell, ist das Digif. Kullmann eine Tinct. Digitalis aquosa titrata. Reaktion des Ampulleninhaltes schwach sauer.

1. Zwei Tropfen einer Ampulle in den rechten Konjunktivalsack.

Kan. 2. Kan. 4.

Ohne jede Reaktion. 75 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

Kan. 2. Kan. 4.

Keine Reizerscheinung. 75 Min. beobachtet.

VIII. Infus. folior. Digital. purp. 1,0 : 100,0.

Bereitet in der Hofapotheke zu Jena aus etwa 9—10 Monate alten Harzer Blättern.

a) 2 Stunden nach der Herstellung.

1. Zwei Tropfen in den linken Konjunktivalsack.

	Kan. 3.	Kan. 14.
10 Min.	leicht gerötet	gerötet
20 »	» »	»
30 »	rosa	»
40 »	»	»
50 »	»	rosa
60 »	abgeblaßt	abgeblaßt

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

	Kan. 3.	Kan. 14.
10 Min.	nichts	gerötet, etwas geschwollen
20 »	etwas gerötet	» » »
30 »	» »	Abnahme beider Erscheinungen
40 »	» »	» » »
50 »	Abnahme	» » »
60 »	abgeblaßt	abgeblaßt

b) Dasselbe Infus 24 Stunden nach der Bereitung, kühl aufbewahrt.

1. Zwei Tropfen in den linken Konjunktivalsack.

	Kan. 30.	Kan. 60.
10 Min.	gerötet	Rötung
20 »	»	»
30 »	»	»
40 »	»	»
50 »	Abnahme	rosa
60 »	abgeblaßt	abgeblaßt

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

	Kan. 30.	Kan. 60.
10 Min.	gerötet u. leicht geschwollen	gerötet und leicht geschwollen
20 »	» » » »	» » » »
30 »	» » » »	» » » »
40 »	gerötet	gerötet
50 »	»	»
60 »	Abnahme der Rötung	fast abgeblaßt

Die Konjunktiva ist ein außerordentlich feiner Indikator; man darf deswegen so geringfügige lokale Reizerscheinungen, wie sie beim Digipuratum beobachtet sind, als belanglos bezeichnen, besonders

wenn die subkutanen Injektionen im gleichen Falle reaktionslos verlaufen. Das Ergebnis der obigen Untersuchungen läßt sich dahin zusammenfassen, daß das Digifolin, Digipan, Digipuratum, Digital-Golaz, Digitalysat. Bürger und Digifusum Kullmann beim Kaninchen subkutan gegeben werden können, ohne eine lokale Reizung zu bewirken, während im Gegensatz dazu das Digalen stärkere Lokalerscheinungen verursacht. Da die wäßrigen Extrakte Golaz und Bürger, sowie das Digifusum Kullmann ebenfalls keine örtliche Reizung hervorrufen, habe ich auch ein frisch bereitetes Digitalisinfus 2 und 24 Stunden nach seiner Herstellung in gleicher Weise untersucht und gefunden, daß dasselbe reizend wirkt. Es müssen demnach bei der Herstellung der zuletzt genannten galenischen Präparate Bedingungen für ihre Reizlosigkeit geschaffen sein. Sicherlich ist demnach, unter Bezugnahme auf sämtliche untersuchten Digitalispräparate, der Einfluß der Fabrikationsmethode auf das Produkt von der allergrößten Bedeutung, denn nur so erklären sich Differenzen in der Wirkung.

In der weiteren Verfolgung meines Themas ergab sich von selber die Frage, wie sich die einzelnen chemisch isolierten und gut differenzierten, pharmakologisch wirksamen Körper der Digitalis bei der subkutanen Darreichung verhalten. Nach den grundlegenden Untersuchungen von Schmiedeberg[1]) enthalten die Digitalisblätter folgende pharmakologisch wirksamen Substanzen:

I. Das Digitonin, eine den Saponinen in bezug auf Eigenschaften und Wirkungen sehr ähnliche, schwach gelblich gefärbte, amorphe Substanz, welche sich in allen Verhältnissen in Wasser leicht löst und in diesen wäßrigen Lösungen stark schäumt. Das Digitonin ist ein N-freies Glykosid, welches sich beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in zwei nicht kristallisierbare, wasserunlösliche Zersetzungsprodukte: das Digitoresin und Digitoneïn spaltet. Das letztere geht durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in alkoholischer Lösung in das schön kristallisierende Digitogenin über.

II. Das in Wasser unlösliche Digitalin ist schwach gelblich gefärbt und leicht in Alkohol löslich. Es ist ein Glykosid, welches sich beim Kochen mit sehr verdünnter Salzsäure in alkoholischer Lösung in Glykose und eine harzartige Substanz, das Digitaliresin, spaltet.

III. Das in Wasser leicht lösliche Digitaleïn besitzt die Eigenschaften des Digitonins und Digitalins. Die wäßrigen Lösungen schäumen stark.

1) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Digitalis purp. L. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 3. Bd., 1875, S. 16.

IV. Das farblose, kristallinische Digitoxin, in Wasser ganz unlöslich, löst sich in Chloroform, in kaltem und besonders leicht in heißem absoluten Alkohol. Es ist wie alle genannten Digitalisbestandteile stickstofffrei, reduziert aber nach dem Kochen mit verdünnter Salzsäure in der alkalisch gemachten wäßrigen Flüssigkeit kein Kupferoxyd, ist demnach kein Glykosid. Durch Kochen mit sehr verdünnten Säuren in alkoholischer Lösung kann man das Digitoxin in das nicht kristallisierbare Toxiresin überführen.

Auf Grund dieser von Schmiedeberg gegebenen Charakterisierung habe ich die im Handel befindlichen pharmakologisch aktiven Digitalisbestandteile klassifiziert und auf ihre lokalen Reizwirkungen untersucht. Außerdem habe ich die vom Apotheker Dr. Kraft in Brugg neuerdings beschriebenen Körper Gitalin und Anhydrogitalin in gleicher Richtung geprüft und die Resultate den ersteren Untersuchungen angefügt.

I. Digitoninum crystall. Merck.

Das Digiton. cryst. Merck ist das von Kiliani näher untersuchte kristallisierte Digitonin, welches aus dem Digitalissamen gewonnen wird und nach Angabe der herstellenden Firma E. Merck, Darmstadt, zu der Gruppe der Saponinsubstanzen zu rechnen ist.

Lösung von 3 mg: $7^1/_2$ ccm aq. dest. + $2^1/_2$ ccm Alkohol 96 %. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den rechten Konjunktivalsack.

	Kan. 5.	Kan. 50.
10 Min.	injiziert	gerötet
20 »	stark injiziert	stark gerötet
30 »	» »	» »
40 »	» »	» »
50 »	» »	entzündet und geschwollen
60 »	sehr stark gerötet	» » »
$4^1/_4$ Std.	sehr stark gerötet	stark gerötet
$6^1/_4$ »	stark gerötet, Konjunktivitis.	stark gerötet, Konjunktivitis.

Beiderseits schleimig-eitrige Sekretion.

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

	Kan. 5.	Kan. 50.
10 Min.	gerötet und geschwollen	gerötet
20 »	» » »	» und geschwollen
30 »	» » »	» » »
40 »	» » »	» » »
50 »	» » »	» » »
60 »	» » »	» » »
$4^1/_4$ Std.	geschwollen und gerötet	» » »
$6^1/_4$ »	» » »	geschwollen und gerötet

II.

Nachstehende drei Digitaline habe ich in den Bereich meiner Untersuchungen einbezogen.

a) Digitalin. pur. amorph. Merck.

Das Digitalin. pur. amorph., ein gelb-braunes, amorphes Pulver, wird hergestellt von E. Merck, Darmstadt, und ist in Wasser sehr schwer, dagegen vollkommen in Chloroform und in Alkohol löslich.

Lösung von 3 mg auf $8^1/_2$ ccm aq. dest. + $1^1/_2$ ccm 96 %igen Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den linken Konjunktivalsack.

Kan. 6.	Kan. 20.
Keine Reaktion.	60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

Kan. 9.	Kan. 10.
Keine Reaktion.	2 Stunden beobachtet.

b) Digitalin. pur. pulver. germanic. Merck.

Das Digitalinum pur. pulv. germanic., ein gelblich-weißes, in Wasser und Alkohol lösliches Pulver, wird von E. Merck, Darmstadt, aus Digitalissamen fabriziert und ist ein Gemenge von Digitalin (Schmiedeberg), amorphem Digitonin und Digitaleïn[1][2]. Näher untersucht wurde es von Schmiedeberg[3].

Lösung von 3 mg: $8^1/_2$ ccm aq. dest. + $1^1/_2$ ccm 96 % Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den rechten Konjunktivalsack.

	Kan. 15.	Kan. 20.
10 Min.	leichte Rötung	rosa
20 »	mehr injiziert	»
30 »	» »	»
40 »	» »	»
60 »	rosa	»

1) Mercks Index, 3. Aufl., 1910, S. 95.

2) E. Merck, Digitalisglykoside und verwandte Arzneistoffe, Darmstadt 1912, S. 43.

3) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Digitalis purp. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. Bd. 3, 1875, S. 17.

2. $^{1}/_{2}$ ccm subkutan.

	Kan. 15.	Kan. 20.
10 Min.	leichte Rötung u. Schwellung	leichte Rötung u. Schwellung
20 »	» » » »	» » » »
30 »	» » » »	» » » »
40 »	» » » »	Abnahme der Schwellung u. Rötung
60 »	Abnahme beid. Erscheinungen	» » » » »

c) Digitalin. verum Kiliani.

Das Digitalin. verum Kiliani von C. F. Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, ist ein amorphes, weißes Pulver, welches sich in heißem 80—90 %igem, sowie in absolutem Alkohol in reichlichen Mengen löst. Diese Lösung erstarrt bei der Abkühlung zu einem Brei von gleichmäßig geformten, jedoch strukturlosen Körnern. In konzentrierter Salzsäure löst sich Digitalin. verum mit goldgelber Farbe, ebenso in konzentrierter Schwefelsäure, im letzteren Falle geht die Färbung in blutrot über. Auf Zusatz eines Tropfens Salpetersäure, Eisenchlorid oder Bromwasser zu der noch gelben schwefelsauren Lösung entsteht ein schönes Blaurot.

Lösung von 3 mg: $8^{1}/_{2}$ ccm aq. dest. + $1^{1}/_{2}$ ccm 96 % Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den rechten Konjunktivalsack.

Kan. 1. Kan. 2.

Keine Reizerscheinung. 60 Min. beobachtet.

2. $^{1}/_{2}$ ccm subkutan.

Kan. 1. Kan. 2.

Keine Reizerscheinung. 60 Min. beobachtet.

III. Digitaleïn Merck.

Es wird darunter das »Digitaleïn Schmiedeberg« verstanden. E. Merck, Darmstadt, hat in letzter Zeit ein fast reines Präparat hergestellt, während dies bislang nicht im Handel zu haben war[1]).

Lösung von 3 mg: $8^{1}/_{2}$ ccm aq. dest. + $1^{1}/_{2}$ Alkohol 96 %. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den rechten Konjunktivalsack.

	Kan. 14.	Kan. 47.
5 Min.	leicht gerötet	leicht gerötet
10 »	» »	» »
15 »	» »	» »

1) E. Merck, Digitalis-Glykoside und verwandte Arzneistoffe. Darmstadt 1912, S. 76.

	Kan. 14.	Kan. 47.
20 Min.	leicht gerötet	leicht gerötet
45 »	» »	» »
60 »	Abnahme	Abnahme
75 »	blaß	blaß

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

	Kan. 7.	Kan. 8.
15 Min.	leichte Rötung u. Schwellung	leichte Rötung u. Schwellung
20 »	» » » »	» » » »
30 »	Zunahme beider Erscheinungn.	Zunahme beider Erscheinungen

Leicht livide Verfärbung beider Stellen noch nach 8 Stunden.

IV. Digitoxin. crystall. Merck.

Das Digitoxin. crystall., hergestellt von E. Merck, Darmstadt, ist ein weißes, kristallinisches Pulver, welches, in Wasser fast unlöslich, sich leicht in Alkohol und Chloroform, sowie in einem Gemische von Glyzerin, Wasser und Alkohol lösen läßt. Beim Kochen mit verdünnten Säuren spaltet es sich in Digitoxose und Digitoxigenin.

Lösung von 3 mg: 1 ccm Glyzerin + 2 ccm Alkohol 96 % + 7 ccm aq. dest.

1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den linken Konjunktivalsack.

	Kan. 4.	Kan. 6.
10 Min.	gerötet	stark injiziert u. gerötet
20 »	»	» » » »
30 »	stark injiziert	» » » »
40 »	» »	» » » »
50 »	» »	» » » »
60 »	» »	» » » »
$4^1/_4$ Std.	stark gerötet	stark rot
$6^1/_4$ »	geringe Abnahme, aber noch rot.	Leichte Abnahme, aber noch gerötet.

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

	Kan. 4.	Kan. 6.
10 Min.	gerötet	gerötet u. geschwollen
20 »	» u. geschwollen	» » »
30 »	» » »	» » »
40 »	» » »	» » »
50 »	» » »	» » »
60 »	» » »	» » »
$4^1/_4$ Std.	» » »	Keine Abnahme
$6^1/_4$ »	leichte Abnahme beider Erscheinungen.	gerötet u. geschwollen.

V.

Im Anschlusse an die Untersuchungen der von Schmiedeberg charakterisierten Digitaliskörper gebe ich nachstehend die mit den Kraftschen Präparaten gewonnenen Ergebnisse.

a) Gitalin Kraft.

Das aus den Digitalisblättern vom Apotheker Dr. F. Kraft in Brugg (Schweiz) hergestellte Gitalin ist ein amorphes Glykosid mit dem Schmelzpunkte von 150—155°, welches sich in 600 Teilen kalten Wassers löst. Erwärmt man diese Lösung, so findet eine teilweise Ausscheidung und eine gleichzeitige Zersetzung kleiner Mengen des Glykosides statt. Bei der Kellerschen Reaktion gibt das Gitalin im Eisessig Indigofärbung und an der Berührungsstelle von Eisessig und Schwefelsäure einen violetten Ring[1][2].

Lösung von 3 mg: 10 ccm aq. dest. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den rechten Konjunktivalsack.

Kan. 14. Kan. 47.

Keine Reaktion. 60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

Kan. 6. Kan. 34.

Keine Reaktion. 4 Stunden beobachtet.

b) Anhydrogitalin Kraft.

Aus der alkoholischen Gitalinlösung scheidet sich das anfangs amorphe Anhydrogitalin ab, welches durch Umkristallisieren aus alkoholischer Lösung in Kristallen mit dem Schmelzpunkte von 255° dargestellt werden kann. Mit Kilianis Reagenz tritt eine Violettfärbung ein[3][4].

Lösung von 3 mg: 6 ccm 96%igem Alkohol + 4 ccm aq. dest. 1 ccm = 0,3 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den linken Konjunktivalsack.

	Kan. 46.	Kan. 50.
5 Min.	injiziert	injiziert
20 »	»	»
50 »	leicht gerötet	gerötet
80 »	» »	»
120 »	» »	leicht gerötet

1) E. Merck, Digitalisglykoside und verwandte Arzneistoffe, Darmstadt 1912, S. 37 und 38. Sonderabdruck aus Mercks Jahresbericht 1911.

2) F. Kraft, Die Glykoside der Digitalisblätter. Arch. d. Pharm., Bd. 250, Heft 2, 1912, S. 118.

3) 4) Siehe oben unter E. Merck u. F. Kraft.

2. $^1/_2$ ccm subkutan.

	Kan. 14.				Kan. 15.			
5 Min.	leicht	gerötet	u.	geschwollen	leicht	gerötet	u.	geschwollen
10 »	»	»	»	»	»	»	»	»
20 »	»	»	»	»	»	»	»	»
30 »	»	»	»	»	»	»	»	»
40 »	»	»	»	»	»	»	»	»
50 »	»	»	»	»	»	»	»	»
60 »	»	»	»	»	»	»	»	»

Rötung und Schwellung bestehen noch nach $1^3/_4$ Std., abgeblaßt nach $2^1/_2$ Std., nach 3 Stunden verschwunden.

Bei der Betrachtung unserer Resultate an der Hand der obenstehenden Schmiedebergschen Klassifizierung finden wir, daß das Digitoninum cryst., welches nach den Angaben der Firma Merck ein Saponin ist, eine stärkere lokale Reizung hervorruft, welche sich als Konjunktivitis mit schleimig-eitriger Absonderung und noch nach $6^1/_4$ Stunde durch Schwellung und Rötung der Injektionsstelle kennzeichnet. Ich befinde mich durch diesen Befund in Übereinstimmung mit Kruskal[1]), welcher fand, daß die Saponinsubstanzen, selbst nach vorhergehender Sterilisation der einzuspritzenden Lösung, bei der Subkutanapplikation an Warmblütern heftige Schmerzen und lokale Eiterungen bewirken, zu deren Entstehung Staphylokokken und Streptokokken nicht erforderlich sind. Auch Kobert[2]) beschreibt diese sterile Eiterung, welche die Saponine nach subkutanen Injektionen bei Warmblütern hervorrufen, ebenso wie die starken lokalen Reizwirkungen im Konjunktivalsack, welche sich von Rötung und Schwellung bis zur Konjunktivitis und Keratitis mit Ulzeration der Hornhaut steigern können.

Der zweite von Schmiedeberg beschriebene Körper ist das Digitalin. Die beiden von mir untersuchten Digitaline, das Digital. pur. amorph. Merck und das Digitalin. verum Kiliani (Böhringer) müssen als reizlos bezeichnet werden.

Die dritte Schmiedebergsche Substanz dagegen, in meinem Falle das Digitaleïn Merck, verursachte leichte Rötung der Konjunktiva, sowie Rötung und Schwellung der Haut an der Injektionsstelle, welche noch nach 8 Stunden eine leicht livide Verfärbung hinterließ. Nach der Intensität der hervorgerufenen lokalen Erscheinungen ist diesem Präparate das Digitalinum pur. pulver. german. Merck an die Seite zu stellen, eine Tatsache, welche dadurch

1) Kruskal, Nikolai, Über einige Saponinsubstanzen. Arb. d. Pharmakol. Institutes zu Dorpat, Bd. 6, 1891.

2) Kobert, Beitr. zur Kenntnis der Saponinsubstanzen 1904.

verständlich wird, daß dieser Körper ein Gemenge ist von Digitalin, sowie von Digitonin und Digitaleïn, welch beide letztere, jedes für sich, nach meinen Untersuchungen reizend wirken.

Der vierte und Hauptbestandteil der Digitalisblätter ist nach Schmiedeberg das Digitoxin. In Analogie mit Kaufmann[1]), welcher den Beweis erbracht hat, daß bei Hunden schon nach Gaben von 3 mg Digitoxin bei sicherer Abwesenheit von Mikroorganismen Eiterung auftritt, habe ich nach der Injektion des Digitoxin. cryst. Merck bei Kaninchen ebenfalls stärkere lokale Störungen beobachtet.

Nach meinen Untersuchungen muß man also die örtliche Reizwirkung der Digitalis nicht allein dem Digitalissaponin (Digitonin Schmiedeberg), sondern auch dem Digitaleïn, nicht minder aber dem Digitoxin zuschreiben.

Von den beiden neuen Kraftschen Präparaten erwies sich das Gitalin als reizlos, während das Anhydrogitalin bezüglich der Stärke seiner Reizwirkungen ungefähr dem Digitaleïn an die Seite zu stellen ist.

Durch diese Tatsachen werden auch die oben beschriebenen lokalen Störungen, welche das Digalen bei der Subkutaninjektion verursacht, leicht erklärt. Ist es, wie die Firma angibt, wirklich ein Digitoxin, so muß es als solches reizend wirken, enthält es aber außerdem, wie Kiliani[2]) annimmt, mehr oder weniger Digitaleïn, so sind die Irritationserscheinungen beiden Körpern zur Last zu legen.

Die bisher besprochenen Präparate werden sämtlich aus der Digitalis hergestellt. Ich füge noch Untersuchungen an, welche mit digitalisartig wirkenden Substanzen vorgenommen worden sind, die andern Pflanzen entstammen. Denn das Verhalten auch dieser Körper bei der Subkutaninjektion beansprucht ein großes Interesse.

I. Cymarin.

Cymarin, das wirksame Prinzip des Apocynum cannabinum indicum wird von den Elberfelder Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. aus dem Extrakte der Droge hergestellt. Das Fluidextrakt findet zur Behandlung von Herzkrankheiten in Amerika seit langem Verwendung. Die chemische Konstitution des Cymarins ist noch nicht definitiv festgestellt, doch handelt es sich nach den bisherigen Untersuchungen der Firma um eine völlig einheitliche Substanz, welche

1) Kaufmann, siehe oben.

2) Kiliani, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 18; E. Merck, Digitalisglykoside und verwandte Arzneistoffe, Darmstadt 1912, S. 76; Mercks Berichte 1904—1909 (Digalen).

aber nicht zu den Glykosiden gerechnet werden darf. Das Cymarin kristallisiert in farblosen Prismen mit einem Schmelzpunkte von 144° C und ist schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser und organischen Lösungsmitteln löslich. Durch Kochen mit 1% Essigsäure läßt es sich in das Apocynamarin umlagern[1]). Eine pharmakologische Untersuchung des Cymarins ist von Schubert[2]) im hiesigen Pharmakologischen Institute ausgeführt worden.

1. Zwei Tropfen einer Ampulle in den rechten Konjunktivalsack.

	Kan. 3.	Kan. 6.
5 Min.	gerötet	gerötet
10 »	»	»
15 »	»	»
20 »	»	rosa
35 »	»	»
50 »	»	»
60 »	»	»

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

	Kan. 3.	Kan. 6.
5 Min.	gerötet	gerötet
10 »	»	»
15 »	»	»
20 »	»	»
35 »	»	»
50 »	»	»
60	abgeblaßt	abgeblaßt

II. Gratus Strophantin.

Nach Meyer und Gottlieb[3]) wird aus Strophantus Kombé oder Strophantus hispidus das amorphe Strophantin gewonnen (Strophantin Böhringer), aus dem Samen von Strophantus-Gratus aber das kristallisierte g-Strophantin (Thoms). Thoms stellte das mit neun Molekülen H_2O schön kristallisierende Strophantin von der Formel $C_{30}H_{46}O_{12}$ dar. Auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure tritt eine Rotfärbung ein, welche bei Wasserzusatz grün wird. Ein Teil löst sich in 100 Teilen Wassers bei 15° C, in heißem Wasser ist die Löslichkeit größer. Bei Erwärmen mit verdünnter Salzsäure findet eine Zerlegung in Rhamnose und Strophantidin statt; es ist also ein

1) Apotheker-Zeitung 1913, Nr. 28, 5. April.

2) Dr. Marie-Elise Schubert, Cymarin, ein neues Herz- und Gefäßmittel. Deutsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12.

3) Hans H. Meyer und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Berlin und Wien 1910, S. 256.

Glykosid. Das von mir untersuchte g-Strophantin entstammt der Chemischen Fabrik Güstrow Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann und ist nach den Feststellungen von Dr. Karl Kobert-Rostock identisch mit dem g-Strophantin Thoms. (Wolter[1].) Reaktion des Ampulleninhaltes ist neutral.

1. Zwei Tropfen einer Ampulle in den rechten Konjunktivalsack.

Kan. 3. Kan. 4.

Keine Reaktion. 60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm einer Ampulle subkutan.

Kan. 3. Kan. 4.

Keine Reizerscheinung. $1^1/_2$ Stunde beobachtet.

III. Strophantin. Böhringer.

Strophantin. Böhringer, hergestellt von C. F. Böhringer u. Söhne in Mannheim-Waldhof, ist das stickstoffreie, amorphe Glykosid aus dem Samen von Strophantus Kombé Oliver und wird zum Unterschiede von dem vorstehenden auch k-Strophantin genannt. Es hat nach Feist die Formel $C_{40}H_{66}O_{19} + xH_2O$, ist ein weißes, sehr leicht in Wasser — bei 15° C 1 Teil in 1,9 Teilen Wassers —, noch leichter in Alkohol lösliches Pulver. Die Lösung ist rechtsdrehend und schäumt stark beim Schütteln. Konzentrierte Schwefelsäure mit einer Spur k-Strophantin bestreut, färbt sich grün und nachher braun. Die wäßrige Lösung wird durch Tannin gefällt, nicht durch Bleiazetat; durch gelindes Erwärmen mit verdünnter Salzsäure wird Strophantidin abgespaltet (Angabe der Firma).

Lösung von 5 mg: 5 ccm aq. dest. 1 ccm = 1 mg. Reaktion neutral.

1. Zwei Tropfen in den linken Konjunktivalsack.

Kan. 5. Kan. 14.

Keine Reizerscheinung. 60 Min. beobachtet.

2. $^1/_2$ ccm derselben Lösung subkutan.

Kan. 1. Kan. 5.

Keine Reaktion. 75 Min. beobachtet.

Aus den soeben mitgeteilten Untersuchungen geht hervor, daß das Cymarin Bayer eine örtliche Reizwirkung in leichterem Maße besitzt, während beide Strophantine sowohl im Konjunktivalsack, wie bei der subkutanen Einspritzung beim Kaninchen keinerlei

1) O. Wolter, Ein Überblick über die Entwicklung der Strophantusfrage. Rostock 1910.

Störungen hervorrufen, also als absolut reizlos bezeichnet werden müssen.

Unter Bezugnahme auf sämtliche Experimente ist schließlich besonders hervorzuheben, daß in allen Fällen, wo lokale Reizerscheinungen aufgetreten sind, nur eine mehr oder weniger starke Rötung und Schwellung ohne Fluktuation, aber niemals eine eitrige Phlegmone nachzuweisen war. Das Ausbleiben von Eiterung wurde dadurch erwiesen, daß nach längeren Stunden, sowie nach Ablauf eines oder mehrerer Tage kontrollierende Nachuntersuchungen vorgenommen wurden. Grawitz[1]) und de Bary[2]) haben die Möglichkeit, eine Eiterung bei Kaninchen durch chemische Reizmittel zu erzeugen, in Abrede gestellt, dagegen für Hunde als erwiesen betrachtet, während Passet[3]) und Brewing[4]) eine mit Terpentinöl bei Kaninchen erzeugte Eiterung beschreiben. Die interessante Frage, ob sich durch chemische Substanzen, unter sicherer Ausscheidung der Mitwirkung von Bakterien, eine Eiterung experimentell erzeugen läßt, muß nach meinen Erfahrungen zweifellos in dem Sinne der beiden ersten Autoren dahin entschieden werden, daß, »chemische Substanzen verschiedener Art, frei von Bakterien, in der Subkutis unter Umständen Eiterung bedingen können und in richtiger Menge und Konzentration, bei der richtigen Tierart angewendet, auch ausnahmslos bedingen müssen.« Ebenso wie ich bei allen untersuchten Präparaten fand, hat Kaufmann[5]) beim Digitoxin eine Immunität des Kaninchens in dem Sinne angenommen, daß die bei subkutaner Einspritzung auftretenden örtlichen Reizerscheinungen sich nicht bis zu dem Grade einer Phlegmone entwickeln.

---

1) Grawitz, Über die Bedeutung des Kadaverins für das Entstehen von Eiterung. Virchows Archiv, 110. Bd., 1887, S. 1.

2) de Bary, Über die Ursachen der subkutanen Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv, 108. Bd., 1887, S. 67.

3) Passet, Untersuchungen über Ätiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885, S. 87.

4) Brewing, Experimentelle Prüfung der Bedeutung chemischer Reizmittel für das Entstehen von Eiterungen. Dissertation Berlin 1886.

5) Paul Kaufmann, siehe oben S. 410.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

73. Band. **1. Heft.**

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. E. KLEBS IN LAUSANNE, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Dreiundsiebzigster Band erstes Heft

(Mit 16 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913

Ausgegeben am 24. Juli 1913.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

